

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 10 juin 1896, à 1 heure

Par LÉON MEYER

Né à Batna (Constantine), le 16 octobre 1869

Licencié ès-sciences.

ESSAI

DE

CLASSIFICATION DES SÉRUMS

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DE LEUR ACTION SUR L'INFECTION PYOCYANIQUE

Président : M. PINARD, professeur.

Juges : MM. LANDOUZY, professeur.

RICARD,

CHASSEVANT,

} *agregés.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2.

1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N°

318

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 10 juin 1896, à 1 heure

Par LÉON MEYER

Né à Batna (Constantine), le 16 octobre 1869

Licencié ès-sciences.

ESSAI

DE

CLASSIFICATION DES SÉRUMS

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE LEUR ACTION SUR L'INFECTION PYOCYANIQUE

Président : M. PINARD, *professeur*.

Juges : MM. LANDOUZY, *professeur*.

RICARD,
CHASSEVANT, { *agregés*.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2.

—
1896

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. BROUARDEL.
Professeurs..... MM.

Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	N...
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DIEULAFOY.
	DEBOVE.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....	TERRIER.
Pharmacologie.....	POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.....	LANDOUZY.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.....	STRAUS.
	N...
Clinique médicale.....	{ POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.....	RAYMOND.
	DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....	{ LE DENTU.
	TILLAUX.
	BERGER.
Clinique ophtalmologique.....	PANAS.
Clinique des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchements.....	{ TARNIER.
	PINARD.

Professeur honoraire : M. PAJOT.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	FAUCONNIER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN.	GAUCHER.	MENETRIER.	THIÉRY.
ANDRÉ.	GILBERT.	NELATON.	THOINOT.
BAR.	GILLES DE LA TOURETTE	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	GLEY.	POIRIER, Chef des tra-	VARNIER.
BROCA.	HARTMANN.	vaux anatomiques.	WALTHER.
CHANTEMESSE.	HEIM.	RETTÉRIER.	WEISS.
CHARRIN.	LEJARS.	RICARD.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LETULLE.	ROGER.	WURTZ.
DELBET.	MARFAN.		

Secrétaire de la Faculté : M. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

A MON FRÈRE

LE DOCTEUR J. MEYER

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE
ET LAURÉAT DU VAL-DE-GRAVE

A M. LE DOCTEUR CHARRIN

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

ASSISTANT PRÈS LA CHAIRE DE MÉDECINE AU COLLÈGE DE FRANCE

VICE-PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE

Hommage de profonde reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

M. LE DOCTEUR PINARD

PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

AVANT-PROPOS

La sérothérapie, ou traitement d'une maladie infectieuse par le sérum d'individus vaccinés et immunisés contre la même infection, est aujourd'hui à l'ordre du jour.

Elle subit actuellement un regain d'actualité car elle n'est pas de date relativement récente.

La communication de M. le Dr Roux au Congrès de Budapest (1) sur le traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique produisit un grand retentissement dans le monde entier.

La netteté des déclarations de M. Roux, la gravité de la maladie qu'il s'agissait de combattre, les résultats très favorables fournis par la statistique étaient autant de raisons qui expliquaient l'enthousiasme universel.

Et il faut le dire, la sérothérapie n'était encore connue, surtout en France, que « d'un petit nombre d'initiés » (2), bien des médecins, et à plus forte raison le public, crurent à la *découverte* d'une méthode thérapeutique.

Mais, comme le Dr Roux le reconnaissait lui-même, dans sa communication, la sérothérapie datait déjà de quelques années. Dans presque tous les pays elle avait été l'objet d'un nombre considérable de recherches.

Depuis son origine, elle a donné lieu à un grand nombre de travaux, provoqué des discussions passionnées, de vives po-

(1) 8^e Congrès international d'Hygiène et de Démographie, 2-8 septembre 1894.

(2) ARLOING, Rapport sur l'origine de la sérothérapie. *Séance annuelle de la Société de Médecine de Lyon*, 1895.

lémiques entre les partisans de la théorie phagocytaire et ceux qui se rattachent à la théorie humorale.

Dans le modeste travail, que j'ai l'honneur de présenter, j'ai tenté sur les conseils de mon maître M. le Dr Charrin, de classer les sérums, d'entrevoir leur mode d'action et de rechercher l'influence de sérums divers sur l'infection pyocyannique.

Ces questions présentent un certain intérêt, surtout quand on songe qu'il n'est pas inutile d'essayer de pénétrer le mystère qui entoure encore ces sérums, véritables médicaments, dont il faut dès lors chercher à connaître les actions, les effets sur l'organisme.

« Connaître les effets physiologiques que provoquent les médicaments, c'est savoir comment on intervient », a dit M. Bouchard.

Que sont ces sérums ? D'où proviennent-ils ? Comment agissent-ils ? Quels avantages, quels dangers présentent-ils ? etc.

Innombrables sont les questions qu'on doit se poser en présence de ces substances, sur la composition desquelles le chimiste n'a pu nous fournir que des renseignements incomplets et sur lesquelles la clinique, souveraine en toute chose, n'a pu encore se prononcer d'une façon absolue et définitive.

On a trop exagéré les mérites des sérums, on les a aussi beaucoup trop blâmés, il est bon de rester dans une sage mesure et de ne point trop exiger d'eux. Il est nécessaire aussi de faire la part d'un enthousiasme excessif et d'un dénigrement systématique.

Les sérums ont du bon, ils font du bien, mais il faudra dans l'avenir fixer les doses et poser les indications.

Dans son savant article sur l'*Infection* du *Traité de Pathologie générale* (1), M. Charrin a écrit : « Qu'on aille de l'avant,

(1) *Traité de Pathologie générale*, par M. BOUCHARD.

quand le danger est là, c'est fort bien ; mais qu'on injecte à tort et à travers, dans les cas les plus bénins : voilà ce que l'état de la science n'autorise pas ».

Trousseau dans son Introduction de la *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu* écrivait aussi : « Le péril *imminent, certain*, que court un malade, justifie tous les remèdes, ou tout au moins les excuse, puisque, dans le cas qui nous occupe, nous ne pouvons faire pis que ce qui va inévitablement arriver ».

Et il ajoute : « Mais dans ces cas mêmes, il faut que l'acte thérapeutique soit justifié par une idée, par une analogie » (1).

Or les sérums qu'on utilise sont des humeurs très toxiques — dont la toxicité varie suivant une foule de circonstances, — on doit donc se montrer très prudent, très réservé lorsqu'on les emploie comme moyens thérapeutiques.

Et s'il est vrai que nous ayons enrichi notre arsenal thérapeutique d'une arme très puissante, il faudra encore, si l'on ne veut courir à des déceptions certaines, *savoir manier* cette arme nouvelle.

Avant d'entrer dans l'exposé de mon travail, qu'il me soit permis d'adresser ici ma plus vive gratitude à M. le professeur Bouchard qui a bien voulu mettre à ma disposition les ressources de son laboratoire. Je dois de sincères remerciements à M. le Dr Charrin qui a bien voulu m'indiquer cette question comme sujet de cette dissertation.

Que M. le professeur Pinard veuille bien me permettre de lui exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de ma thèse.

(1) TROUSSEAU, *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu*, t. I, Introduction, p. 14.

INTRODUCTION

Depuis que Pasteur a montré que la fermentation est corrélatrice de la vie, qu'elle est l'œuvre d'êtres vivants, infiniment petits, la pathologie est entrée dans une voie nouvelle.

L'origine des maladies virulentes s'est expliquée par l'action des microbes pathogènes, et il est inutile de rappeler les résultats admirables obtenus en utilisant ces virus atténués au traitement de ces maladies.

Issue des grands travaux de Pasteur, la théorie des vaccins figurés a fait des progrès rapides et fourni à la thérapeutique des moyens d'action très puissants.

Dès 1887, M. Charrin, dans une note déposée par le professeur Bouchard sur le bureau de l'Académie des Sciences le 25 octobre 1887, annonçait la possibilité de vacciner, c'est-à-dire de rendre la résistance à l'action des microbes pathogènes plus ou moins complète, en injectant, au préalable, non plus des germes atténués, mais les *produits solubles* fournis par les cultures.

Dans cette note, M. Charrin écrivait : « Débarrassons-nous du bacille par la filtration et la chaleur à 115°, assurons-nous par la culture que le liquide obtenu est stérile et injectons ce liquide sous la peau par doses fractionnées de 6 à 8 centimètres cubes renouvelés tous les 3 à 5 jours, six, huit, dix fois, technique qui, d'ailleurs, n'a rien d'immuable. Pendant ces injections et les premiers jours qui suivent les lapins paraissent bien portants ».

« Si alors nous inoculons les animaux préparés de la sorte

et des animaux témoins par voie intra-veineuse et avec la même dose virulente, les animaux témoins, comme précédemment, mourront, en général, en deux à cinq jours; *tandis que les animaux qui auront reçu les matières solubles auront une survie dont la moyenne a été pour onze expériences, de cinquante et un jours; la plus courte a été de vingt et un jours.... »*

La conclusion était la suivante : « Ce qu'on peut dire en s'en tenant strictement aux faits, c'est que, dans les conditions indiquées, *il est possible d'augmenter la résistance du lapin à un microbe déterminé, de rendre cette résistance plus ou moins complète et durable, soit en inoculant au préalable ce microbe par une autre voie, soit en injectant préalablement les produits solubles des cultures »*.

Il n'est certes pas possible d'être plus clair, plus explicite.

Nous insistons à dessein sur cette question, car on ne doit pas oublier qu'elle constitue la clef de voûte de l'édifice, la base de toute la méthode.

Roux et Chamberland confirmèrent par l'œdème malin cette nouvelle méthode (1).

Des démonstrations analogues suivirent pour de nombreuses maladies infectieuses.

Ce sont ces produits de sécrétion des bactéries, *ces toxines, qui servent aujourd'hui à obtenir l'état réfractaire*.

Introduits dans l'organisme, elles s'éliminent, mais après avoir, au préalable, imprimé à la nutrition des modifications qui *déterminent les éléments anatomiques à produire des substances bactéricides*; ce sont elles qui provoquent l'apparition des *substances dites bactéricides ou antitoxiques employées aujourd'hui pour traiter la diphtérie ou le tétanos*.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, décembre 1887.

MM. Charrin et Roger, en étudiant le bacille pyocyannique, ont démontré d'une façon très précise que les humeurs des animaux vaccinés, en produisant des substances qui s'opposaient à la pullulation et à la sécrétion des microbes, devenaient ainsi impropres à leur évolution (1).

Au point de vue pratique, l'idée d'utiliser le sang des animaux vaccinés appartient à MM. Richet et Héricourt, et c'est M. Bouchard qui a rendu cette méthode plus simple en montrant qu'au lieu d'employer le sang en nature, il suffit d'injecter le sérum. La *sérothérapie* était créée.

Depuis la retentissante communication de Roux à Buda-Pest (2), les travaux, les recherches, les essais se multiplient ; à l'heure actuelle, il est encore difficile de se prononcer sur l'avenir de la sérothérapie : toutes les questions relatives à la nouvelle méthode d'immunisation et de guérison sont presque encore à l'état d'ébauches ; le nombre de problèmes soulevés est considérable, il est donc impossible de donner aujourd'hui des conclusions.

(1) *Soc. de Biologie*, 23 novembre 1889.

(2) Roux, Sur les sérums antitoxiques. *Congrès de Buda-Pest*, 2-8 septembre 1894.

CHAPITRE PREMIER

Généralités sur les sérums.

Actuellement il est, je pense, permis de ranger les sérums en trois catégories distinctes :

- 1^o *Les sérums normaux* ;
- 2^o *Les sérums de vaccinés* ;
- 3^o *Les sérums d'intoxiqués (anormaux)*.

Je place dans une classe à part les sérums dits *artificiels* qui ne sont à proprement parler que des solutions salines ; n'ayant qu'un rapport très éloigné avec les vrais sérums.

A la *Société de Biologie*, dans la séance du 9 mai 1896, M. Charrin, au sujet de la communication de M. Lejars (1), a agité cette question *des sérums artificiels* et montré en présence de quel abus de langage on se trouvait.

Qu'appelle-t-on sérum ? — « Ce liquide transparent qui vient se réunir au-dessus du caillot, et auquel on a donné le nom de *sérum* est une *solution aqueuse de substances très complexes*, les unes existant dans le plasma pendant la vie du sang, les autres extravasées du globule par exosmose » (A. GAUTIER) (2).

En effet, c'est un liquide clair, blanc jaunâtre, à réaction alcaline, d'une densité qui chez l'homme varie entre 1027 et 1030.

(1) LEJARS, Le lavage du sang dans les infections. *Société de Biologie*, 9 mai 1896.

(2) A. GAUTIER, *Chimie appliquée à la physiologie, à la pathologie et à l'hygiène*, t. I, article IV, § 7, p. 509.

On y rencontre :

- 1° Le ferment de la fibrine.
- 2° Le fibrinoplastique ou la paraglobuline.
- 3° L'albuminate de soude.
- 4° La sérum-alumine.
- 5° Les graisses à l'état de graisses neutres en fines granulations d'acides gras et de savons (0, 1 à 0, 2 0/0).
- 6° La cholestérine et la lécithine en très petite quantité.
- 7° Le sucre de raisin (0, 1 à 1. 15 0/0).
- 8° Le glycogène en très petite quantité.
- 9° L'urée, l'acide urique, la créatine, l'acide lactique, l'acide carbaminique etc. Les acides sont unis aux bases alcalines.
- 10° L'eau (90 0/0).
- 11° Les sels inorganiques, surtout le chlorure de sodium et les carbonates de sodium.
- 12° Un pigment appelé lutéine, de couleur jaunâtre.

COMPOSITION CHIMIQUE QUANTITATIVE DU SÉRUM.

Sur 100 parties de plasma, chez le cheval on trouve :

Eau	90,84.
Matières solides	9,16.
Fibrine.	5,01.
Albumine	7,76.
Graisses	0,12.
Matières extractives	0,40.
Sels solubles	0,60.
Sels insolubles.	0,17.

Voyez : E. LAHOUSSE, *Manuel de physiologie humaine*, 1^{er} volume, page 54 (1).

(1) D^r E. DE GORUP-BESANEZ, *Traité d'analyse zoochimique qualitative et quantitative*. Traduit par L. GAUTIER, p. 386.

Puisque le sérum vrai renferme des substances si nombreuses, si variées (sérine, globulines, ferments, diastases, etc.) il est impossible de l'assimiler à des solutions aqueuses minéralisées.

Il serait donc bon de faire cesser cet abus de langage, de façon à éviter des confusions regrettables.

I. Sérum normal. — Nous venons de voir ce qu'est le sérum vrai ; le sérum vrai normal est celui qui est fourni par l'individu sain placé dans des conditions ordinaires et non soumis à l'influence d'agents pathogènes, ni à aucune cause d'intoxication.

II. Sérum de vacciné. — Le sérum vrai du vacciné est celui qui est fourni par un sujet soumis à *des opérations préventives* ayant pour but de modifier son sérum normal et de faire acquérir à ce liquide des propriétés nouvelles.

C'est le sérum provenant d'*animaux préparés, d'animaux dont la résistance est augmentée.*

III. Sérum d'intoxiqué. — Le sérum d'intoxiqué est celui qui provient de l'individu soumis à une cause d'intoxication.

Dans ce cas, les effets utiles des sérums sont masqués par l'apparition dans ces liquides de substances nocives, de poisons : ce sont les *sérums anormaux.*

CHAPITRE II

Solutions salines (dites sérums artificiels).

Je me suis déjà expliqué au sujet de cette expression de *sérum* (expression impropre et qu'il faudrait rejeter) attribuée à des liquides qui ne sont que des solutions minéralisées.

Elles sont obtenues en dissolvant dans de l'eau distillée, différents sels tels que le chlorure de sodium, le sulfate de soude, le carbonate de soude, le phosphate de soude, etc., etc.

Ces solutions sont employées dans un grand nombre d'affections sous différentes formes :

1° *En injection intra-veineuse ;*

2° *En injection sous-cutanée ;*

3° *En injection intra-péritonéale ;*

4° *En lavement ;*

5° *En combinant l'un ou l'autre de ces procédés ;*

6° *En associant un de ces procédés avec un différent de ces derniers.*

Les doses injectées sont faibles ou considérables. Les formules sont variables suivant les auteurs ; les deux plus employées sont celles de Hayem et de J. Chéron.

FORMULE DE HAYEM :

Chlorure de sodium pur	5 gr.
Sulfate de sodium cristallisé pur.	10 »
Eau distillée.	1000 »

FORMULE DE J. CHÉRON :

Chlorure de sodium	2 gr.
Sulfate de soude	8 »
Phosphate de soude	4 »
Acide phénique neigeux.	1 »
Eau distillée.	100 »

a) INJECTIONS INTRA-VEINEUSES. — La question des injections intra-veineuses a été étudiée expérimentalement surtout par Dastre et Loye (1).

Voici les conclusions que ces auteurs purent tirer de leurs expériences : il est facile de faire pénétrer successivement dans les veines du lapin des quantités considérables de la solution physiologique salée sans provoquer aucun trouble apparent, immédiat ou consécutif.

Cette quantité peut être portée au delà des $\frac{2}{3}$ du poids de l'animal. Il n'y a point de dose toxique, mais une *vitesse toxique* ; en effet, la quantité de la solution introduite ne doit pas dépasser 3 centimètres cubes par minute et par kilogramme d'animal.

L'innocuité de l'injection se réclame de deux facteurs : 1° une vitesse modérée, 2° un bon état des organes spécialement du rein.

Lorsqu'on examine la marche de l'élimination urinaire, on constate, en règle générale, un parallélisme parfait de cette excrétion d'une part et de l'introduction d'autre part. A partir d'un certain moment, la quantité qui pénètre est équilibrée par la quantité qui sort.

Les analyses démontrent que lorsque l'animal est revenu à la condition normale, l'injection d'eau salée physiologique n'a produit autre chose qu'un *lavage proprement dit du sang et des tissus*.

(1) DASTRE et LOYE, Lavage du sang. *Archives de physiologie*, 15 août 1888.

Dans un nouveau mémoire sur l'injection d'eau salée dans les vaisseaux (1), Dastre et Loyé confirment les premiers résultats obtenus et ajoutent qu'il existe un appareil régulateur de la quantité d'eau de l'organisme.

Ils constatent en outre que l'eau salée ne reste pas tout entière dans le sang, une partie seulement de cette eau grossit momentanément la masse sanguine ; l'autre partie, la plus importante, se dépose provisoirement dans les tissus (foie, lymphatiques, séreuses).

La pression artérielle n'est pas modifiée, elle semble dans une certaine mesure indépendante de l'état de réplétion du système vasculaire.

Le liquide évacué par les reins, n'enlève point d'éléments essentiels à la constitution de l'organisme ; c'est le liquide même introduit, qui s'est chargé seulement d'une très faible quantité de produits insolubles indifférents *ou peut-être nuisibles à l'économie.*

Il y a eu en un mot *lavage du sang et des tissus.*

Les auteurs terminent en disant : les faits précédents peuvent fournir une base scientifique *aux essais de traitement par lavage, des maladies dans lesquelles on soupçonne que des produits toxiques solubles s'emmagent dans les tissus.*

Cette méthode de la transfusion intra-veineuse fut pratiquée pour la première fois en 1667 par Denys de Montpellier. Après les travaux de James Blundell (1815), de Dieffenbach (1828), de Bischoff (1838), de Magendie (1838), de Nélaton, etc., etc., la question entra dans une phase réellement scientifique.

(1) A. DASTRE et P. LOYÉ, Nouvelles recherches sur l'injection de l'eau salée dans les vaisseaux. *Archives de physiologie* nos 1 et 2, p. 253 et *Revue des Sciences médicales*, 1890.

Plus près de nous Moncoq (1862-1872), Roussel, Jullien (1875) et Hayem (1882) complétèrent cette étude.

Dans le choléra, cette méthode des injections intra-veineuses, est celle qui paraît donner, d'après Hayem, les résultats les plus avantageux au moment du collapsus algide.

L'injection intra-veineuse est pour lui le moyen le plus sûr, le plus rationnel pour combattre cet enchaînement de symptômes : troubles de l'hématose, déshydratations des tissus, refroidissement, cyanose.

L'injection doit être faite à haute dose : 2 litres et 2 litres $\frac{1}{2}$.

Les effets sont immédiats : le malade se sent soulagé, la respiration devient ample et régulière, la teinte cyanotique s'efface, le pouls se modifie.

Ce traitement de la période algide du choléra a été mis en pratique par de nombreux auteurs (1).

Godefroy (*Revue de médecine*, 10 décembre 1885) a obtenu également des résultats excellents dans le traitement du choléra par les injections intra-veineuses.

Il se servait d'eau salée à 5 0/0. La quantité de liquide injecté oscillait entre 850 et 1450 cc.

La thèse de Duflocq (Paris 1885) donne la relation de l'épidémie cholérique observée à l'hôpital St-Antoine en novembre et décembre 1884. Le chapitre VII est consacré à l'étude et à l'analyse des injections intra-veineuses (2).

(1) Voy. Des injections d'eau et de solutions salines par les veines dans le traitement de la période algide et ultime du choléra, note lue à la *Soc. méd. des hôpitaux*, par M. DUJARDIN-BEAUMETZ (*Revue de Hayem*, 1874) et Des injections intra-veineuses du sérum artificiel dans le traitement du choléra par RICARDO PÉREZ VALDÉS. *Revue de Hayem*, 1885. Le traitement du choléra par CH. ELOY. *Union médicale*, 4 janv. et suiv. 1885.

(2) Voy. Traitement du choléra à l'hôpital général de Hambourg, par RUMPF (*Deutsche med. Woch.*, n° 39, p. 877, 1892). — Traitement du choléra; discussion à la *Société médicale de Hambourg*, 20 septembre et 14 octobre. — SAMTER, Traitement proposé pour le choléra foudroyant (*Deutsche med. Woch.*,

Les injections intra-veineuses de solutions salines sont encore très employées au cours des anémies extrêmes, résultats d'hémorrhagies abondantes.

Chez une jeune fille atteinte d'ulcère de l'estomac avec vomissements de sang très abondants et selles noires, — céphalée, bourdonnements d'oreilles, anurie et perte de connaissance, Cartier (1) a obtenu un résultat complet en injectant par la veine basilique un litre d'une solution tiède à 38° C contenant 5 grammes de chlorure de sodium et 10 grammes de sulfate de soude : quarante-huit heures après, la guérison était complète.

Rye Smith (2) chez des malades atteints de traumatismes graves a employé les injections intra-veineuses d'eau salée (1 à 2 litres) avant de pratiquer l'opération ; chez trois de ces malades, il a obtenu des résultats très satisfaisants.

En effet dans les collapsus post-hémorrhagiques les moyens ordinaires (situation de la tête qui doit être basse, briques chaudes placées dans le lit, frictions, injections sous-cutanées d'éther ou de caféine) doivent céder le pas, dit Forgue (3) « à un puissant moyen de résurrection : la transfusion de sérum artificiel ».

« Une hémorrhagie peut être mortelle alors qu'il reste encore dans le système circulatoire une quantité suffisante d'hématies pour entretenir la vie ; mais la masse du sang est tellement diminuée et la tension vasculaire si bas déchue que le

n° 33, p. 860, 1892). — La transfusion intra-veineuse du sérum artificiel chez les cholériques, par L. GALLIARD. *Gazette hebdomadaire de Paris*, 8 octobre 1892. — Traitement des cholériques à l'hôpital St-Antoine par HAYEM. *Bull. Acad. Méd.*, 8 novembre 1892.

(1) Des injections d'eau salée dans l'anémie extrême, un cas de guérison par CARTIER. *Union médicale*, 18-20 septembre 1890.

(2) *The Lancet*, p. 713, 23 avril 1892.

(3) EM. FORGUE, Soins aux opérés et aux blessés. *Semaine médicale*, 1895, n° 31, p. 261.

cœur, se contractant à vide, devient impuissant à maintenir en mouvement le sang restant. La mort n'est pas due à la dépréciation globulaire subie, mais à l'impossibilité mécanique de la circulation. Ajoutez à cette masse qui s'immobilise une quantité convenable de liquide, diluez-là avec une solution qui n'altère point les hématies : la vie redevient possible, vous donnez le branle au courant circulatoire stagnant, les vaisseaux se remplissent, la pression se rétablit et le cœur reprend son travail. Une semblable transfusion n'apporte aucun élément vivant; elle n'a qu'une action simplement hydraulique ».

Telle est la méthode que Goltz, le premier, formula sur le *mécanisme de [la mort par hémorrhagie* : les expériences de Gaule, de Schwartz, de Jolyet et Lafont, etc., l'ont confirmée en ranimant par des injections d'eau salée des grenouilles et des chiens saignés à blanc.

La Clinique a utilisé ces précieux enseignements du laboratoire et la transfusion du sérum artificiel est aujourd'hui *le traitement partout employé contre l'anémie aiguë post-hémorrhagique*.

Dans les cas d'adynamie, de *shock* post-opératoire, les résultats sont merveilleux. La transfusion du sang joue ici son « rôle tonique accoutumé », elle combat l'hypotension vasculaire, dont J. Chéron a mis en lumière les effets déprimants.

Dans les cas graves et pressants de collapsus post-hémorrhagique, c'est la transfusion intra-veineuse qu'il faut adopter (Forgue). A l'heure actuelle les injections intra-veineuses de sérum artificiel sont employées dans de nombreuses infections etc., etc. (1).

(1) Voy. P. MICHAUX, Injections intra-veineuses de sérum artificiel et du

6) INJECTIONS HYPODERMIQUES. — Elles furent employées dans le choléra par Cantani en 1865 (1) et furent inaugurées dans le traitement des hémorrhagies graves par Prégaldino (2), Munchmeyer, Wiercinsky, Chazan, Weiss (3), Kortmann (4).

L'injection sous-cutanée augmente la masse du sang, réveille l'action du cœur en relevant la tension vasculaire, stimule le système nerveux central (Forgue).

Il est possible d'obtenir les mêmes effets utiles avec des doses relativement faibles en ayant recours à un sérum concentré, par exemple, la formule de Chéron citée plus haut. Ce sérum peut être injecté à doses moyennes de 15 à 30 grammes répétées deux, quatre à six fois dans la même journée, et pendant quelques jours (5).

En accouchement on utilise les injections sous-cutanées de sérum artificiel dans les hémorrhagies de la délivrance ou chez les femmes qui ont perdu beaucoup de sang par suite d'insertion du placenta sur le segment inférieur.

On a recours, disent Ribemont-Dessaignes et Lepage (6) avec avantage aux injections de sérum artificiel faites en assez grande quantité. Pour cela, on se sert, soit d'une seringue

traitement de la septicémie post-opératoire. *Soc. de Chirurgie*, 8 janvier 1896.
— LEJARS, Le lavage du sang dans les infections. *Soc. de Biologie*, 9 mai 1896.
— TUFFIER, Du lavage du sang au point de vue thérapeutique. *Soc. de Biologie*, 16 mai 1896. — Voy. les observations, MM. SEGOND, Pierre DELBET, etc., etc.

(1) J. MICHAEL, Subcutane, infusionen bei choléra. *Deutsch med. Woch.*, n° 39, p. 882, 1892.

(2) PREGALDINO, Des injections sous-cutanées d'une solution de sel marin dans l'anémie aiguë. *Bulletins de l'Acad. de méd. de Belgique*, février 1887.

(3) WEISS, Injections sous-cutanées de chlorure de sodium. *Wien. méd. presse*, nos 43 et suiv., 1888.

(4) KORTMANN, Les injections hypodermiques d'eau salée dans les anémies aiguës. *Deutsch. med. Woch.*, n° 16, p. 356, 1892.

(5) Voy. M. G. VIGNERI, Des injections sous-cutanées de solutions concentrées, de chlorure de sodium dans les cas d'anémie aiguë. *Onzième congrès international des sciences médicales*, tenu à Rome du 29 mars au 5 avril 1894.

(6) RIBEMONT-DESSAIGNES ET LEPAGE, *Précis d'obstétrique*. Masson, 1896.

de Roux, soit de l'appareil Potain et on fait pénétrer dans le tissu cellulaire 250 grammes de la solution suivante :

Eau stérilisée 1000 grammes

Chlorure de sodium. . . . 10 à 15 —

Ces injections sont faites de préférence au niveau de la région supérieure et externe de la cuisse, au niveau de la fesse. On peut ainsi injecter 1000 à 1500 grammes de ce sérum artificiel en 10 ou 12 heures.

Les mêmes auteurs recommandent de ne point pratiquer la moindre intervention chez une femme exsangue avant d'avoir préalablement injecté ainsi une certaine quantité de sérum.

M. Audebert (1) a employé les injections de sérum artificiel dans de nombreuses circonstances : 1° après les hémorrhagies graves, pendant ou après l'accouchement ou l'avortement ; 2° chez les éclampsiques ; 3° chez les femmes atteintes d'auto-intoxications de forme, d'origine et de gravité variables et à symptômes très divers : vomissements, petits accidents du brightisme, etc. ; les résultats ont été très satisfaisants ; 4° chez les nouveau-nés prématurés, débiles ou athrepsiques ; les effets ont été assez bons pour les prématurés, et nuls chez les enfants athrepsiques.

L'auteur injecte une quantité de sérum qui varie de 300 centimètres cubes à 1000 centimètres cubes chez les mères, de 10 centimètres cubes à 30 centimètres cubes chez les enfants, de préférence dans les flancs ou le sillon rétro-trochantérien. Il n'a jamais eu d'accidents.

Les injections sous-cutanées ont été employées dans beaucoup d'états pathologiques ; dans les états de faiblesse du cœur : elles sont indiquées dans les circonstances suivantes :

(1) AUDEBERT, Des injections de sérum en obstétrique. *Congrès de gynécologie, d'obstétrique et de pédiatrie*, tenu à Bordeaux du 8 au 14 août 1895.

1° Collapsus rapide.

2° Affaiblissement du muscle cardiaque, consécutif aux maladies aiguës.

3° Dans les cas de gastro-entérite suraiguë.

4° Dans les hémorrhagies pulmonaires, intestinales ou stomacales.

5° Dans les affaiblissements du cœur consécutif à des maladies chroniques ou à des cachexies (1).

Des résultats excellents obtenus dans le traitement de la gastro-entérite aiguë ont été publiés par différents auteurs (2).

Marois (3) dans un travail sur le traitement des diarrhées et de l'athrepsie infantiles par des injections sous-cutanées de sérum artificiel a constaté que ces injections :

1° Activent la circulation ;

2° Donnent une énergie nouvelle à la respiration et à l'hématose ;

3° Régularisent et augmentent les échanges nutritifs ainsi que la quantité d'urée ;

4° Relèvent l'état général et produisent un accroissement des forces ;

5° Augmentent la diurèse.

C'est là qu'interviennent les processus mis en lumière par Charrin, relativement à la nutrition, au névraxe, processus que nous étudions plus loin.

(1) LÉON ROSENBUCH, Des injections sous-cutanées de sel marin dans les états de faiblesse du cœur. *Berlin. klin. Woch.*, n° 39, p. 727, 26 septembre 1887.

(2) Voy. P. DEMIÉVILLE, Injection sous-cutanée d'eau salée chez un enfant de 4 mois et demi, tombé dans le collapsus sous l'influence d'une gastro-entérite aiguë. *Rev. méd. de la Suisse romande*, janv. 1892, p. 54. — C. PICOT, Injection sous-cutanée d'eau salée dans un cas de gastro-entérite chez un enfant de deux mois et demi. *Eodem loco*.

(3) MAROIS, *De l'emploi en thérapeutique des solutions salines dites sérums artificiels, en particulier des injections sous-cutanées de sérum artificiel dans le traitement des diarrhées et de l'athrepsie infantiles* (Thèse de Paris, 1893).

J. Chéron (1) a obtenu d'excellents résultats en employant la méthode hypodermique en particulier dans le traitement de la neurasthénie. « La neurasthénie passe à très juste titre, pour une maladie tenace, rebelle aux traitements employés jusqu'ici. Expérience faite, je puis dire que les transfusions hypodermiques de sérum artificiel sont de beaucoup le plus puissant moyen de la déraciner (2) ».

Il a encore employé avec succès cette méthode chez des vieillards, des convalescents, chez des phtisiques, chez des personnes atteintes de maladies par ralentissement de la nutrition ; dans les inflammations et les suppurations pelviennes, etc., etc.

D'après Chéron voici les effets physiologiques déterminés par les transfusions :

On constate un accroissement de la puissance musculaire, une augmentation de la capacité vitale du poumon et de l'appareil digestif, l'amélioration de la nutrition, la régularisation de la température et des circulations locales, l'augmentation de la puissance de contraction du cœur, le relèvement de la tension artérielle, l'activité plus grande de tous les centres médullaires (ano-spinal, vésico-spinal, génito-spinal).

On constate aussi un accroissement des fonctions cérébrales : de la volonté, de l'attention, de la mémoire, de la lucidité intellectuelle (3). Porak et Bernheim (4) ont employé

(1) J. CHÉRON, *Introduction à l'étude des lois générales de l'hypodermie*. Paris, 1893.

(2) *Ibid.*, p. 266.

(3) Voy. M. DE FLEURY, *Association française pour l'avancement des sciences*. Session de Caen, août 1894, Traitement de l'insomnie.

Et M. J. CHÉRON. Hyperglobulie instantanée et neurasthénie vasculaire. *Deuxième congrès français de médecine interne*, tenu à Bordeaux du 8 au 14 août 1895.

(4) PORAK et BERNHEIM, *Congrès obstétrical de France*, 1893. De l'emploi des injections sous-cutanées d'eau salée dans le traitement de l'albuminurie gravidique grave.

avec succès les injections sous-cutanées d'eau salée dans le traitement de l'albuminurie gravidique grave ; en injectant près de 2 litres en 24 heures on active la diurèse et on atténue les phénomènes d'auto-intoxications.

Bernheim (1) a également utilisé ces injections sous-cutanées dans le traitement de l'éclampsie puerpérale. Les injections sous-cutanées ont donné de très bons résultats dans le traitement des maladies mentales, plus particulièrement dans la sitiophobie, symptôme commun à un assez grand nombre de formes d'aliénation mentale, surtout dans les formes mélancoliques (2). Ces injections sous-cutanées ont donné des résultats merveilleux dans le traitement du rhumatisme chronique ainsi qu'on peut le constater par l'observation suivante qui m'a été donnée par M. le Dr Paul Cassin d'Avignon (3).

Mad... X., âgée de 49 ans, est la fille unique d'un père mort obèse(?), d'une mère sujette à des catarrhes bronchiques et enlevée par une forme suffocante.

Elle a présenté dans l'enfance des manifestations scrofuleuses (abcès ganglionnaire de l'angle de la mâchoire). Mariée à 22 ans, elle n'a jamais eu d'enfants ni de fausses couches ; elle n'a été atteinte d'aucune maladie infectieuse ; à 37 ans, sans cause appréciable, se développe une arthrite du genou droit (forme sèche, érosion cartilagineuse) qui est chez elle la prise de possession d'un rhumatisme chronique rapidement généralisé, à type déformant, à poussées successives subintransitables : les phalanges, phalanges des deux mains enflent dans leur

(1) BERNHEIM (*Ibid.*), Traitement de l'éclampsie puerpérale, en particulier par les injections sous-cutanées d'eau salée.

(2) Voy. G. ILBERG, Des infusions de chlorure de sodium chez les aliénés sitiophobes en état de collapsus. *Allg. Zeitsch. f. Psychiat.*, XLVIII, 6. — LEHMANN, Des infusions de chlorure de sodium chez les aliénés sitiophobes. *Centralb. f. Nervenheilk.*, N. F. 1893. — MAIRET et VIRET, Sur l'action des sérums dans les maladies mentales et nerveuses. *Soc. Biol.*, 18 avril 1896.

(3) M. le Dr P. Cassin qui a étudié cette question des sérums artificiels avec M. Charrin a bien voulu me donner des renseignements sur cet intéressant sujet ; je l'en remercie bien cordialement.

portion diaphysaire, les interosseux s'atrophient, puis le métacarpe, le carpe, le poignet, enfin le coude, les grandes articulations, la mâchoire, la colonne vertébrale, tout est pris, et quand le Dr Cassin la voit en 1890, cet état dure depuis plus de 5 ans sans qu'aucune thérapeutique ait eu prise sur son affection. C'est une infirme, avec poussée de cataracte hivernal, laissant de l'hypostase aux deux bases ; faisant du tissu avec excès (20 kilos d'augmentation de poids en 5 ans) dont le cœur souffre de cette surcharge, et dont les fonctions digestives sont languissantes.

Pendant 2 ans, le Dr Cassin essaie l'arsenic, le fer, la salicine, etc. ; enfin il la soumet aux injections quotidiennes de sérum de Chéron (de 5 à 10 cc.) faites soit profondément le long du rachis dans les gouttières vertébrales, soit dans les tissus fibreux périarticulaires du genou, de l'épaule, du cou de pied, etc..., suivant que la fluxion se portait sur tel ou tel point.

La nouvelle médication produisit une *résurrection complète*, reprise des mouvements et de la marche.

Le rhumatisme est toujours là, mais elle y résiste grâce à des piqûres régulièrement faites par son entourage.

Comme on peut le voir, le résultat a été inespéré.

Quelques auteurs au lieu d'injecter des solutions salines ont injecté de l'eau pure (1).

Ces injections ont produit un effet immédiat et durable dans le traitement des névralgies, du rhumatisme, de l'hystérie, etc., etc.

Plus récemment, MM. Charrin et Cassin ont expérimenté ces solutions salines ; ils ont obtenu non des guérisons vraies, le plus souvent, mais des survies. — Un cobaye intoxiqué par 1 cc. de toxine diphtérique succombe en 24 ou 30 h. ; s'il a en outre reçu, 1/2 ou 1 cc. de la solution Chéron sous la peau, il résiste durant 40 à 48 h. — Bien entendu, ce ré-

(1) MONCORVO, De la valeur thérapeutique des injections hydriques sous-cutanées. *Revue des sciences médicales*, 1878.

sultat se dégage d'une moyenne de tentatives en nombre considérable, qui toutes n'ont pas réussi.

En présence de ces résultats, M. Charrin, dans son service de l'Hôtel-Dieu, en 1896, a fréquemment injecté 15 à 30 gr. de ce liquide dans le derme d'infectés, de typhiques, de grip-pés ou d'intoxiqués, de brightiques, de cardiaques, etc., il a ordinairement soulagé, amené de la diurèse, etc.

c) INJECTION INTRA-PÉRITONÉALE. — La voie péritonéale a été employée dans les cas de collapsus post-hémorrhagique; Ponfick (1879) introduisait dans la grande séreuse abdominale du sang pur qui se coagulait et n'agissait que par son sérum; Landerer, Haffter (1) y ont injecté avec succès des solutions salées, au titre physiologique; à la fin d'une laborieuse laparotomie: Haffter a injecté 600 grammes d'une solution salée à 6 0/00 dans la cavité péritonéale d'une malade extrêmement anémiée par un avortement et cela sans la moindre réaction opératoire; au bout d'une minute et demie, le pouls était redevenu perceptible.

d) EMPLOI EN LAVEMENTS. — « Les accoucheurs anglais vantent les heureux résultats des lavements de solutions normales de chlorure de sodium; c'est une ressource à ne point négliger » (Forgue).

e) ASSOCIATION DES PROCÉDÉS PRÉCÉDENTS OU ADJONCTION DE PROCÉDÉS DIFFÉRENTS. — Dans un cas d'anémie aiguë grave, Von Ziemssen a utilisé avec succès l'injection sous-cutanée d'eau salée, la transfusion du sang et les injections hypodermiques arsénicales (2).

Samter (3) dans les formes foudroyantes de choléra, pro-

(1) E. HAFFTER, Injection intra-péritonéale d'une solution salée pour anémie consécutive à l'avortement. *Correspondenz Blatt für Schweizer Aertze*, n° 1, p. 26, 1^{er} janvier 1890.

(2) Voy. *Semaine médicale*, 1895, n° 49.

(3) SAMTER, Traitement proposé pour le choléra foudroyant. *Deutsch. med. Woch.*, n° 38, p. 860, 1892.

pose de combiner la saignée de l'un des bras avec la transfusion intra-veineuse du côté opposé ou avec l'injection dans le tissu cellulaire (1).

Il y aurait de très intéressantes expériences à entreprendre sur cette question des sérums artificiels.

On pourrait injecter à des animaux (voie veineuse ou voie sous-cutanée) des liquides dont on ferait varier la composition soit en introduisant des substances nouvelles, soit en faisant varier la proportion relative des éléments minéraux de ces liquides. — Injecter des doses assez fortes — ou de petites doses, afin de voir ce que l'emploi de ces liquides produirait *à la longue* chez des animaux.

(1) Voy. encore : Dr Bosc, Du traitement des formes graves du choléra, en particulier par la saignée suivie de transfusion. *Sem. méd.*, 1893, n° 56, p. 441.

CHAPITRE III

Sérums normaux.

Avant d'entreprendre l'étude des applications thérapeutiques de ces sérums, je veux analyser les travaux de MM. Mairet et Bosc (de Montpellier) sur la toxicité du sérum normal (1).

Ces auteurs ont déterminé d'une façon précise *le degré de toxicité* qui serait en moyenne de 15 centimètres cubes.

Les injections de sérum chez le lapin produisent une accélération de la respiration qui bientôt se ralentit ; elle devient difficile, profonde, saccadée. Les battements du cœur s'accroissent ; d'autres fois le cœur se ralentit. Lorsque la mort n'est pas immédiate il y a mictions et mictions hématuriques. Du côté du système nerveux on constate des attaques convulsives plus ou moins légères et incomplètes, ou violentes et complètes.

A l'autopsie on remarque une congestion des différents organes, mais surtout une dilatation du cœur droit et une thrombose de l'artère pulmonaire, telle est la « caractéristique des lésions produites par l'injection du sérum de sang de l'homme normal au lapin » ; le sérum tuerait par coagulation (2).

Lorsqu'on injecte des doses de sérum non mortelles, on obtient des symptômes de même ordre que ceux que produisent les doses mortelles (3).

(1) MM. MAIRET et BOSC (de Montpellier), Toxicité du sérum. *Comptes rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*, 16, 23 juin etc. 1894 et BOUCHARD, *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, 1887, p. 72.

(2) HAYEM, *Comptes rendus hebdomadaires de la Société de Biologie*, mars-avril 1894, p. 217 et 273.

(3) D'autres auteurs, parmi eux le professeur Bouchard, ont étudié cette toxi-

Seulement au lieu de retrouver de l'hématurie, on constate une albuminurie passagère.

Action du sérum sur la température. — Celle-ci a toujours été augmentée ; cette augmentation est rapide et peut atteindre de 5 dixièmes à 1°, 1° 5. Elle persiste pendant plusieurs heures.

Dans une note suivante, les mêmes auteurs recherchent les effets de l'injection intra-veineuse du sérum pur de chien : les résultats concordent avec les précédents ; les résultats sont d'une manière générale, à peu près semblables ; le sang de chien est seulement un peu moins toxique que le sang humain, tandis qu'au contraire, il a paru avoir une intensité de coagulation plus considérable.

Dans une seconde série d'expériences, ils additionnent le sérum de sang de chien de sulfate de soude et de chlorure de sodium afin de faire disparaître les propriétés coagulantes du sérum et arrivent à cette conclusion : *Le sérum sanguin possède des propriétés toxiques.*

Le sang possède donc indépendamment de ses propriétés coagulantes des propriétés toxiques.

Ces expérimentateurs ont pensé que si le sang avait réellement des propriétés coagulantes et des propriétés toxiques, il serait peut-être possible, en soumettant ce liquide à des températures variables, de supprimer une de ses propriétés tout en laissant subsister l'autre (1). Lorsqu'on porte le sérum de sang de chien à une température de 57°, on peut injecter à un lapin des doses considérables de ce liquide, sans

cité du sérum normal vrai, du sérum physiologique ; nous n'insistons pas sur ces diverses études ; nous signalons surtout quelques-uns des détails les plus intéressants.

(1) Voy. HAYEM. *Soc. de biologie*, 10 mars 1894.

provoquer la mort et en ne produisant que des effets physiologiques légers.

Des expériences de ces auteurs montrent que le sérum du chien porté pendant trois quarts d'heure à une heure à une température de 52° à 53° perd ses propriétés coagulatrices et conserve ses propriétés toxiques. Le sang, outre ses propriétés coagulatrices, possède des propriétés toxiques.

Ayant constaté qu'un degré peu élevé de chaleur (57°) tue à la fois les propriétés coagulatrices et une bonne partie des propriétés toxiques du sérum, et que les propriétés toxiques ne persistent à un degré très marqué en dehors des propriétés coagulatrices, que dans des limites très restreintes (52 à 53°), ils arrivent à conclure *que ces deux espèces de propriétés sont dues très probablement à des substances de nature très voisine.*

Ces auteurs sont donc arrivés, en chauffant le sérum sanguin ou en l'additionnant de chlorure de sodium et de sulfate de soude à amener sans produire de coagulations, la mort des lapins auxquels ils l'injectaient.

Donc le sérum possède à côté de ses propriétés coagulatrices des propriétés toxiques.

Dans une autre série de recherches ils montrent une analogie presque complète entre les effets du sérum pur et ceux du sérum privé de ses propriétés coagulatrices.

Cette analogie paraît démontrer d'une manière péremptoire que les *symptômes constatés à la suite de l'injection du sérum sanguin pur, et attribués par certains auteurs aux propriétés coagulatrices de ce dernier, doivent être attribués aux propriétés toxiques.*

Ils ont cherché la *nature* de ces substances.

La plupart des auteurs s'accordant à admettre que les pro-

priétés coagulatrices du sérum sont dues à des matières albuminoïdes ils ont dirigé leurs recherches de ce côté.

Ils ont employé comme procédé de séparation, la précipitation des matières albuminoïdes du sérum par l'alcool.

Il résulte de leurs expériences que l'extrait alcoolique et l'extrait éthéré de sérum n'ont ni propriétés coagulatrices, ni propriétés toxiques et que les propriétés du sérum sont contenues dans les précipités.

En résumé :

1° L'extrait alcoolique et l'extrait éthéré du sérum n'ont ni propriétés coagulantes, ni propriétés toxiques.

2° *Le précipité* produit par l'alcool renferme les principes actifs du sérum.

3° L'alcool employé à des doses de moins en moins élevées ne permet pas de séparer les principes coagulateurs et toxiques du sérum, la mort étant toujours produite par coagulation.

Dans d'autres expériences, ils émettent les conclusions suivantes :

1° Il est possible de séparer chimiquement comme nous l'avons déjà fait physiologiquement, les *principes coagulateurs* et les *principes toxiques* du sérum du sang normal.

2° *Les matières coagulatrices et les matières toxiques du sérum du sang normal sont toutes deux de nature albuminoïde.*

Il reste à déterminer et à rechercher s'il y a lieu, les caractères chimiques qui les séparent.

Voilà donc un fait bien démontré : *le sérum normal est toxique.*

Comme je l'ai déjà dit, la première démonstration de l'hémathothérapie a été donnée par MM. Ch. Richet et J. Héricourt.

Dans une note déposée par Verneuil à l'Académie des Scien-

ces le 5 novembre 1888 et qui a pour titre : « De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère », ces auteurs expliquent par quelle série d'expériences ils ont été conduits à cette expérimentation.

Ils avaient trouvé sur un chien une tumeur cancéreuse, qui contenait un micro-organisme un peu différent du *staphylococcus pyogenes albus* et qu'ils appelèrent *staphylococcus pyosepticus* ; ce microbe se montra très toxique pour le lapin, et au contraire assez inoffensif pour le chien.

Puisque le chien est *réfractaire*, ils pensèrent qu'on pouvait sans doute *rendre le lapin réfractaire* en lui transfusant du sang de chien.

C'est ce qu'ils essayèrent, d'abord par la transfusion intraveineuse qui échoua, puis par la transfusion péritonéale, ils virent guérir les lapins transfusés, alors que les lapins témoins étaient tués par le staphylocoque.

« Il est nécessaire de constater que nos expériences, communiquées en 1888 à l'Académie des Sciences et à la Société de Biologie précèdent de deux ans les expériences de MM. Behring et Kitasato à qui on attribue généralement la découverte de l'hémathérapie (Richet) » (1).

Dans des travaux suivants (2) Richet et Héricourt montrèrent que la transfusion péritonéale du *sang de chien normal* faite à des lapins, confère à ces lapins une demi-immunité.

« La transfusion péritonéale du sang de chien ralentit

(1) Physiologie. *Travaux du Laboratoire* de M. CH. RICHTER, t. III, année 1895, ch. LII, p. 233. De l'hémathérapie en général. Historique. Bibliographie. Théorie et faits.

Et BEHRING et KITASATO : « Über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Thieren. *Deutsch med. Woch.*, n° 49, p. 1113, 1890.

(2) *Bull. de la Soc. de Biolog.*, 1889, p. 157-163.

dans une certaine mesure, chez le lapin, l'évolution tuberculeuse » (1).

Entre la première communication sur la tuberculose (23 février 1889) et la deuxième communication (31 mai 1890), une application directe à la thérapeutique avait été tentée en France même par MM. Bertin et Picq, de Nantes (2).

« La chèvre, disaient-ils, animal réfractaire, doit nous servir de sujet pour rendre réfractaires à la tuberculose, développée expérimentalement, certains animaux susceptibles de contracter facilement cette tuberculose par voie d'injection ».

Si le sérum de chien n'a pas une action microbicide et curative dans la tuberculose pulmonaire, il donne cependant d'excellents résultats ; Héricourt dit : « L'effet le plus frappant a été le relèvement des fonctions digestives. Ces résultats immédiats de la médication étaient donc un véritable coup de fouet donné à la nutrition : retour accentué des forces, disparition des sueurs. Au point de vue local, l'amélioration n'a pas été aussi considérable, mais les cavités se séchaient un peu, l'expectoration devenait muqueuse ; les bacilles persistaient. J'ajouterai, dit-il en terminant, que le sérum de sang de chien ne paraît pas avoir une action directement antibacillaire, il semble plutôt agir comme un excitant spécial de la nutrition » (3).

L'action tonique du sérum de chien a été confirmée par les travaux de nombreux auteurs : D^r Vidal (d'Hyères), D^r Ber-

(1) Voy. encore : *Bull. de la Soc. de Biolog.*, 1890, p. 316.

(2) Voy. G. BERTIN et J. PICQ, *Hématothérapie. Résultats expérimentaux et cliniques, etc.*, une brochure in-12, Nantes, 1891. — LES MÊMES, Communication faite au *Congrès de la Tuberculose* (28 juillet 1891, Paris).

(3) Voy. SEMMOLA (de Naples), Traitement de la tuberculose par l'action combinée de l'iodoforme et du sérum de sang de chien. *Congrès de la Tuberculose et Gazette des hôpitaux*, août 1891 et *Bull. méd.*, août 1891.

reta, de Laborie, Langlois, Saint-Hilaire, Tachard, Wehlin, Clado, etc.

Et il est manifestement acquis que, chez les tuberculeux des 1^{er} et 2^e degrés, dont la nutrition était profondément atteinte, dont l'appétit était nul, les digestions très difficiles, l'état de faiblesse très alarmant : les injections de sérum, ont fait apparaître très rapidement un appétit parfois surprenant et consécutivement une augmentation du poids, une amélioration des forces et dans quelques cas, il a été permis de constater un retour à la vie (1).

Chez des individus atteints d'affections cutanées, il a été permis de constater des améliorations assez sensibles (2). Les injections sont d'une innocuité absolue quand on prend les précautions antiseptiques voulues. Feulard injectait journellement 1 cc. ou 2 cc. aux malades. Les injections ont eu un effet tonique et reconstituant manifeste, les malades ont augmenté de poids. — L'action directe sur le lupus est plus contestable.

Dans la syphilis, il n'y a pas non plus d'effet spécifique.

M. le professeur Pinard a appliqué sur les nouveau-nés le traitement imaginé par MM. Ch. Richet et J. Héricourt (3).

Il a constaté : « Une action bienfaisante immédiate produite chez l'enfant après chaque injection... Cette action est manifeste, elle augmente la vitalité de l'enfant. Il est probable que le sérum constitue pour le nouveau-né en état de

(1) Voy. HÉRICOURT, Le sérum de chien dans le traitement de la tuberculose *Archives de médecine*, août 1892.

(2) Voy. FEULARD, Valeur thérapeutique des injections de sérum de chien. *Bull. de la Société de dermatologie*, juillet 1891.

(3) Voy. PINARD, Des injections de sérum de chien chez des enfants nés de mères tuberculeuses (*Congrès de la tuberculose*, 1891) et Premiers documents pour servir à l'histoire des injections de sérum de chien pratiquées chez les enfants nouveau-nés issus de tuberculeuses ou nés en état de faiblesse congénitale (*Annales de gynécologie*, novembre 1891, p. 321).

faiblesse congénitale un excitant de la nutrition et c'est pour cette raison que j'ai pris depuis quelques mois la détermination de soumettre les enfants pesant moins de 2000 grammes quelle que soit leur origine aux injections de sérum (1) ».

L'immunité naturelle des animaux contre la syphilis, mis en évidence par bien des recherches et des expériences a donné tout d'abord pour cette maladie, comme d'ailleurs pour d'autres maladies infectieuses, l'espoir d'en obtenir la guérison complète chez l'homme.

On utilisa un procédé très simple, on injecta le sérum même de ces animaux réfractaires.

Cette méthode fut d'abord pratiquée en 1891 dans le service de M. Fournier à l'hôpital St-Louis : les injections étaient pratiquées avec du sérum de chien fourni par MM. Richet et Héricourt (Voyez la communication de M. Feulard).

Bientôt après plusieurs auteurs étrangers, Tommasoli (2) Giuseppe Mazza (3), Kollmann (4) répétèrent les mêmes essais, en se servant du sérum fourni par différents animaux : chiens, moutons, veaux, lapins.

Les résultats obtenus par tous ces auteurs sont identiques, sauf toutefois ceux de Kollmann qui furent complètement négatifs.

Quoi qu'il en soit, on peut aujourd'hui mettre à l'actif de cette méthode certains avantages (5) tels que l'amélioration

(1) Voy. PINARD et KIRMISSON, Péritonite tuberculeuse à forme ascitique ; ponction exploratrice ; laparotomie suivie de lavage du péritoine à l'eau boriquée, saturée et stérilisée ; injections de sérum de chien ; guérison (*Annales de gynécologie*, septembre 1891, p. 171) et Thèse de M. DELANGLE, Paris, 1891.

(2) P. TOMMASOLI, Sulla azione del siero di sangue di agnello contro la sifilide. *Gazz. degli Ospitali*, 1892, n° 28.

(3) G. MAZZA, A proposito della sieroterapia nella sifilide. *Giorn. ital. dell malattie veneree della pelle*, juin 1893.

(4) A. KOLLMANN, Blutseruminjectionen gegen syphilis. *Deutsche medicinische Wochenschrift*, n° 36, 1892.

(5) Voy. A. FOURNIER, *Traitement de la syphilis*. Paris, 1892.

Voy. aussi : GILBERT et FOURNIER, Essais de sérothérapie dans la syphilis *Semaine médicale*, 1895, n° 22, p. 181.

de l'état général, la diminution de l'anémie, la reprise des forces, la cicatrisation plus précoce des ulcérations syphilitiques ; mais en définitive l'évolution de la maladie n'est nullement modifiée par ses injections et elles n'atténuent pas l'intensité des manifestations ultérieures.

Les injections du sérum normal ont été utilisées dans différentes affections : M. Sevestre (1) a injecté à 4 enfants atteints d'angine blanche, non diphtérique, du sérum de cheval non immunisé.

Il résulte de ces 4 observations que les injections de sérum de cheval non immunisé sont susceptibles de produire une légère réaction fébrile et, en outre au bout de quelques jours, des éruptions analogues à celles des injections de sérum immunisé.

Bertin a employé également le sérum de cheval non immunisé dans le traitement de la diphtérie (2).

Le sérum a agi avec autant de rapidité et d'efficacité que le sérum antidiphtérique.

Il a aussi constaté dans un cas un exanthème analogue à celui que l'on constate parfois après l'emploi du sérum d'immunisé. Ce sérum normal a encore été employé en injections sous-cutanées chez des cancéreux (3).

(1) SEVESTRE, Sur quelques injections de sérum de cheval non immunisé. *Société médicale des hôpitaux*, 29 mars 1895.

(2) G. BERTIN, Traitement de la diphtérie par le sérum de cheval non immunisé. *Gaz. méd. de Nantes*, n° 4, 1895.

(3) AUGAGNEUR, Injections de sérum d'âne à des cancéreux et à des syphilitiques (*Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, Septième session tenue à Paris du 9 au 11 avril 1896) et ARLOING et COURMONT, Traitement des tumeurs malignes par le sérum d'âne normal (*Acad. de méd.*, 12 mai 1896).

CHAPITRE IV

Sérum de vacciné (1).

Je n'ai certes pas la prétention d'examiner ni même de citer tous les travaux qui ont été faits sur la sérothérapie dans les différentes maladies ; un pareil travail même succinct demanderait aujourd'hui des volumes.

Je veux simplement chercher à esquisser cette question qui est d'ailleurs fort bien traitée dans différents ouvrages.

En dépit des discussions et des polémiques, la priorité de la découverte de la sérothérapie revient, sans conteste, à MM. Ch. Richet et Héricourt (Voyez les chapitres précédents).

Je vais passer très rapidement en revue quelques maladies dans lesquelles la sérothérapie a paru offrir quelques résultats pour arriver ensuite à des expériences que j'ai entreprises avec le sérum antidiphthérique.

Maladie pyocyannique. — C'est à l'aide de ce virus que, pour la première fois, on a vacciné, d'une façon irréprochable, par des produits solubles, opération base de toutes les sérothérapies. — C'est le sérum des animaux vaccinés contre ce virus qui, le premier, a servi à mettre en lumière l'existence des attributs germicides contre les exagérations de la théorie phagocytaire. — C'est le sérum de ces vaccinés qui, le premier, a été utilisé (1890), à l'état de sérum, à titre d'agent thérapeutique (Bouchard). — Il est bon de préciser.

(1) ACHALME, La sérothérapie, in *Bibliothèque Charcot-Debove*. — GILLET, *La pratique de la sérothérapie*.

Pneumonie. — Foa et Carbone, Emmerich et Fawitzky (1) les premiers établirent qu'on pouvait prémunir et même guérir les lapins ou les souris inoculés avec le pneumocoque, à l'aide du sérum d'animaux vaccinés par les procédés ordinaires. Mosny obtint des résultats identiques (2). G. et F. Klemperer (3) parvinrent à produire soit une crise rapide soit un amendement des symptômes dans 16 cas de pneumonie. Etc., etc... J'ai vu, dans son service, M. Charrin arrêter 5 pneumonies, une au 3^e jour, une au 4^e, une au 2^e, une au 5^e, une au 7^e; il a injecté le sérum (25 cc. deux jours de suite), d'un chien vacciné contre le virus pneumonique par les urines des malades eux-mêmes pneumoniques.

Grâce à cette méthode de MM. Bouchard et Charrin, on est sûr d'avoir affaire au vrai microbe.

Ces auteurs partent de ce principe évident, à savoir que peu importe le germe de la pneumonie; s'il y a pneumonie, ce germe est présent, et, d'après ce que l'on sait, il fonctionne, il fabrique, par définition, des toxines, puisque le mal évolue, et ces toxines, on le sait, sortent par le rein.

Le pneumocoque choisi peut ne pas être la seule cause microbienne des accidents; *in vitro*, il peut ne pas produire ce qu'il produit *in corpore*, on peut ne pas avoir les vraies toxines. — Cette méthode est donc toute nouvelle. — Les auteurs n'ont pas conclu; **ces faits sont inédits.**

Fièvre typhoïde. — Brieger, Kitasato et Wassermann ont les premiers signalé les propriétés préventives ou curatives du sérum des animaux vaccinés contre la fièvre typhoïde expérimentale. Mais c'est surtout à MM. Chantemesse et Vi-

(1) *Münch. med. Woch.*, 1891, n° 32.

(2) *Archives de médecine exp.*, 1892, p. 195 et 1893, p. 259.

(3) *Berlin. klin. Woch.*, mai 1892.

dal (1) qu'on doit les recherches les plus intéressantes sur cette question.

Choléra. — Klemperer (2) et Vicenzi (3) sont les premiers expérimentateurs qui ont pu donner à des animaux l'immunité contre la péritonite cholérique qu'on détermine chez l'animal par l'injection intrapéritonéale du bacille virgule. Etc., etc... (Voyez sur ce sujet les travaux de Haffkine, etc.).

Rage. — Des recherches sérothérapiques ont été faites pour la rage par différents auteurs, Tizzoni et Schwarz (4), Tizzoni et Cattani (5), etc.

Tétanos. — Behring et Kitasato les premiers signalèrent les propriétés antitoxiques du sang des animaux vaccinés contre le téτανos. Leur premier travail paru en décembre 1890 (6) établissait que le sang d'un lapin rendu réfractaire au téτανos (ils y étaient parvenus en atténuant ce poison par le trichlorure d'iode) détruit la toxine tétanique. Au début Behring avait annoncé la guérison de la souris présentant déjà les symptômes du téτανos. Mais dès mars 1891, Tizzoni et Cattani (7) faisaient des restrictions au sujet de ce pouvoir curateur et Kitasato lui-même, en août 1892, avoue que le traitement est souvent inefficace, lorsqu'on n'intervient qu'après le début des symptômes tétaniques.

Dans un mémoire très important, MM. Roux et Vaillard (8) ont confirmé le pouvoir préventif du sérum antitoxique.

La dose nécessaire pour empêcher la mort est d'autant plus

(1) CHANTEMESSE et WIDAL. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892, p. 755.

(2) *Deut. med. Wochensch.*, 1892, 4 août et *Berlin. klin. Wochensch.*, 1895, n° 39.

(3) *Arch. del Scienz. med.*, 1892, vol. XXI, fas. 3.

(4) *Riforma medica.*, 1892, n°s 102 et 104.

(5) *Deutsche medicin. Wochensch.*, 1892, n° 27.

(6) *Deutsche med. Woch.*, n° 49.

(7) *Archives italiennes de biologie.*

(8) *Annales de l'Institut Pasteur*, février 1893.

forte que celui-ci est employé plus tard après l'infection.

La prévention échoue le plus souvent lorsque les animaux sont inoculés de façon à avoir un tétanos à marche rapide. Elle peut réussir dans les infections lentes, et encore dans ces cas la prévention n'est pas toujours définitive si l'on n'enlève pas le foyer.

Quant au tétanos déclaré, MM. Roux et Vaillard ont constaté qu'il est très difficile de le guérir chez les animaux.

On sait que d'après MM. Courmont et Doyon, la toxine tétanique n'agirait que comme une diastase provoquant dans les tissus une fermentation dont les produits seraient directement strychnisants.

D'après cette théorie, l'action du sérum ne porterait que sur la diastase et non sur les produits de fermentation qui, une fois créés, ne relèveraient plus de l'antitoxine.

Il a été impossible chez l'animal de guérir le tétanos déclaré, il n'est donc pas étonnant que dans le tétanos humain, la sérothérapie ait donné des résultats peu concluants au point de vue curateur. — A. Baginsky (1) qui, le premier, fit des injections de sérum antitétanique fourni par Brieger, à un enfant de neuf mois n'obtint aucun succès.

Plus probants sont les résultats obtenus en Italie. Gagliardi, R. Schwartz, Finotti, Taraffi, Casali, Pacini, Tizzoni, Leri, Ricardo Cattai ont publié des cas où l'action du sérum antitétanique paraissait faire merveille (2). Voyez encore les observations de Renon (3), de Schwartz (4), de Barth.

Renon (5) a rapporté deux cas de tétanos qu'il a traités par les injections de sérum ; malgré l'emploi de doses élevées, il

(1) *Berlin. klin. Wochensch.*, 1891, n° 7.

(2) *Riforma Medica et Centralbl.*, années 1891-1893.

(3) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1892.

(4) *Société de chirurgie*, 29 mars 1893.

(5) *Annales de l'Institut Pasteur*, février 1893.

à eu deux succès. MM. Roux et Vaillard ont eu, sur sept cas, cinq morts et deux guérisons..., etc.

Quoi qu'il en soit, le sérum reste un moyen très précieux pour la prophylaxie d'une maladie qu'on ne sait pas sûrement guérir et dans une note déposée à l'Académie des Sciences (1), M. Vaillard indique les cas dans lesquels il est indiqué de faire des injections préventives de sérum : 1° aux sujets atteints des divers traumatismes qui, par leur siège, leur nature et les circonstances dans lesquelles ils se produisent, sont particulièrement favorables au développement du tétanos (plaies par écrasement, plaies contuses souillées de terre, etc.); 2° aux opérés dont les plaies sont connues pour être le point de départ du tétanos, castration chez l'homme.

Diphtérie (2). — MM. Roux et Yersin, qui avaient donné la preuve expérimentale de l'existence de la toxine diphtérique, déjà soupçonnée par Loeffler et Oertel, avaient échoué dans leurs tentatives de vaccination des animaux. Mais, c'est Fränkel qui, suivant le précepte de Gamaleïa et Charrin recommandant de chauffer pour détruire l'excès de toxicité capable de tuer les animaux, annonça le premier (1890) qu'il avait immunisé des cobayes vis-à-vis de la diphtérie, en leur inoculant sous la peau du ventre 10 centimètres cubes de culture du bacille de Loeffler portée pendant une heure à 65° ou 70° C., à la condition que l'inoculation du bacille diphtérique fut faite au moins quatorze jours plus tard.

Bientôt Behring et Kitasato faisaient savoir que si l'on a immunisé un animal contre la diphtérie (ou le tétanos), en suivant le procédé de l'immunisation par les produits solu-

(1) *Académie des Sciences*, 27 mai 1895.

(2) Pour la bibliographie, consulter la remarquable et très complète *Revue critique* du professeur LÉPINE. La sérothérapie de la diphtérie (*Semaine médicale*, 1894, p. 573).

bles, procédé de Charrin, son sérum transfusé en quantité suffisante à un autre animal, pouvait non seulement l'immuniser, mais le guérir. Le premier travail de Behring et Kitasato datait du commencement de décembre 1890 ; la première statistique publiée est celle de Ehrlich, Kossel et Wassermann (1), qui donnèrent sommairement l'observation de 220 enfants traités avec succès à l'aide du sérum préparé par Behring ; c'était là le triomphe de la doctrine humorale de l'immunité soutenue par Büchner, Grohmann, Bouchard, Charrin, etc., contre les exagérations de la phagocytose.

Les procédés d'immunisation préconisés par Behring contenaient toute la découverte, ils étaient cependant susceptibles de modifications de détail. Arohnson les avait totalement perfectionnés, quand s'ouvrit le Congrès de Buda-Pest, dans lequel M. Roux vint exposer le résultat des recherches qu'il poursuivait avec Martin et Chaillou depuis 1891, en appliquant les procédés connus.

À la suite de cette communication qui eut un succès considérable, bien qu'elle ne fit que confirmer des faits établis, les statistiques se multiplièrent, toutes accusèrent une diminution considérable de la mortalité dans la diphtérie.

Il y aurait cependant lieu de se demander comment il faut *interpréter ces statistiques* ; en effet à l'heure actuelle, dit Variot (2), nous ne considérons comme diphtériques que les malades chez lesquels les cultures bactériologiques ont révélé les bacilles de Loeffler.

Tout enfant atteint d'une pharyngite ou d'une angine légère et bénigne d'aspect, est classé, de par l'examen bactériologique, dans la série des diphtériques, si les bacilles de Loeffler ont été constatés dans les cultures. Or le bacille

(1) *Deutsche med. Woch.*, 1894, n° 46, p. 353.

(2) *Journal de clinique et de thérapeutique infantiles*, 1895, n° 32.

diphtérique, Lœffler l'a reconnu lui-même, existe souvent dans la bouche ou les fosses nasales des personnes saines.

Ces angines très légères, ces pharyngites, qui n'ont nullement l'aspect clinique de la diphtérie, guérissaient aussi bien avant la découverte du sérum que depuis son emploi.

D'ailleurs, les modifications apportées dans l'hygiène (antisepsie, aération, désinfection, isolement, etc.), ou dans le personnel hospitalier ne doivent-elles pas entrer également en ligne de compte pour comprendre l'abaissement de la mortalité dans la diphtérie ? Ne pourrait-on pas non plus invoquer une certaine accoutumance à l'égard de la diphtérie ? D'autre part, avec Guiraud, il est permis de remarquer que la virulence de la diphtérie suit une courbe qui, au bout de plusieurs années, revient à un minimum qu'elle a atteint depuis un an. C'est là le propre des diverses infections.

Quoi qu'il en soit au point de vue seul *des statistiques*, dont la base est changée, il y aurait un travail intéressant à entreprendre, au sujet de la valeur à attribuer à ces documents, travail pour ainsi dire de philosophie médicale dans lequel on chercherait à faire la part entre ceux qui voient tout et font tout dire à une statistique et ceux qui dénieient toute valeur à ces statistiques.

Sans mettre en doute l'action bienfaisante du sérum antidiphtérique il est bon de rappeler les accidents qu'il provoque.

Parmi les complications citons l'hyperthermie signalée par MM. Legendre, Variot, Rendu ; les éruptions cutanées, l'urticaire très fréquent, les érythèmes scarlatiniformes, polymorphes, le purpura. M. Moizard, le premier, a noté des arthropathies.

Ces manifestations articulaires et cutanées ne donnent souvent lieu qu'à une très légère réaction fébrile, mais parfois

s'accompagnent au contraire d'un état général plus ou moins grave, avec fièvre excessive, délire, agitation, troubles urinaires, albuminurie ou même anurie. On a noté quelques cas de collapsus cardiaque aussitôt après l'injection. Il faut surtout compter avec les désordres tardifs, au bout de 6 mois, de 1, de 2 ans ; Kosorokoff l'a établi.

Tous ces accidents ordinairement *relativement bénins*, ont, dans des cas, déterminé la mort.

Dans l'appréciation de ces faits il est bon de ne point ni trop accuser, ni trop innocenter le sérum antidiphtérique.

Pournous, ce sérum est toxique puisqu'il est constitué par du sérum normal auquel est venu se *surajouter une substance nouvelle l'antitoxine*. Or le sérum normal est déjà toxique ainsi que les travaux de Bouchard, de MM. Mairet et Bosc, etc., l'ont montré, pourquoi donc le sérum antidiphtérique qui est formé par du sérum normal avec addition d'une substance non encore isolée ne serait-il pas toxique (1) ?

Streptococcie. — Les essais de sérothérapie clinique contre les multiples manifestations morbides du streptocoque sont relativement de date récente.

C'est à l'année 1891 que remontent les premières tentatives de vaccination des animaux contre le streptocoque. Elles donnèrent des résultats douteux entre les mains de Von Lenglesheim (2). Klemperer (3) et Paolés (4) obtinrent de meilleurs résultats.

Les recherches les plus précises et les plus complètes à ce sujet sont celles de M. Roger (5) et celles de M. Mironoff (6).

(1) Voy. à ce sujet les discussions à la *Société médicale des hôpitaux*, année 1895.

(2) VON LENGLESHEIM. *Zeitsch. für Hygiene*, 1891.

(3) KLEMPERER. *Berliner klin. Woch.*, août 1891.

(4) Cité par M. ROGER.

(5) *Société de Biologie*, 1891, et *Revue de médecine*, décembre 1892. Etude expérimentale du streptocoque.

(6) MIRONOFF. *Archives de médecine expérimentale*, juillet 1893.

Ce dernier a réalisé la méthode des vaccinations par procédés combinés. Par des vaccinations successives du lapin avec des cultures chauffées pendant une heure à 70°, des cultures chauffées pendant une heure à 60°, et enfin des cultures virulentes à doses progressivement croissantes, il est parvenu à élever la résistance de l'organisme contre des inoculations virulentes, dix fois supérieures à la quantité suffisante pour tuer les non vaccinés.

L'essai des propriétés vaccinales et curatives du sérum des animaux ainsi immunisés a été fait par M. Roger et par M. Mironoff. Le sérum des animaux immunisés contre le streptocoque vaccine plus ou moins de nouveaux animaux contre le microbe, le degré de la vaccination dépendant de la dose plus ou moins considérable. Il exerce une influence manifeste sur la marche de la septicémie déjà en évolution, mais les processus inflammatoires continuent à évoluer.

Cliniquement la sérothérapie antistreptococcique a été employée dans la fièvre puerpérale et dans l'érysipèle (1).

Dans la fièvre puerpérale, MM. Charrin et Roger (2), au moyen du sérum d'un mulet immunisé, ont traité 8 femmes; ils ont eu une première série de 6 guérisons, les injections étaient élevées (de 30 à 200 cc.). Dans la deuxième série : 2 femmes, les injections étaient faibles, ils ont eu un décès et une guérison en trois semaines. — Après l'injection de sérum la température revient à la normale et si on interrompt les injections une nouvelle ascension se produit.

O. Josué et A. Hermary, Jacquot (3) ont publié chacun un cas dans lequel ils ont pu constater les mêmes faits, etc.

(1) Voy. JOSIAS, De l'emploi du sérum de Marmorek dans la scarlatine. *Société de thérapeutique*, Séance du 13 mai 1896.

(2) *Société de Biologie*, 23 février 1895.

(3) *Société de Biologie*, 4 et 11 mai 1895.

Dans l'érysipèle, Gramakowsky, le premier, a injecté du sérum d'animal immunisé. Il a obtenu un succès et un échec. Marmorek (1), sur 46 cas n'a eu que 1 décès. Folet (2) a eu un succès très remarquable dans un cas de vaste phlegmon érysipélateux. MM. Charrin et Roger (3) ont guéri un cas d'érysipèle chez un nouveau-né (4). Ces mêmes auteurs ont guéri au moyen de deux injections de 30 cc. de sérum une angine grave à streptocoque et staphylocoque, chez une accouchée de 20 jours.

Marmorek (5) est arrivé, en faisant passer le streptocoque un grand nombre de fois par l'organisme du lapin à lui donner une virulence très grande : une culture injectée sous la peau à la dose de un cent milliardième de millimètre cube tue le lapin en trente heures. Les animaux immunisés qui sont inoculés par ce microbe si virulent et ceux qui reçoivent de fortes doses de la toxine qu'il produit, fournissent un sérum préventif et curatif.

Dans un mémoire suivant (6), Marmorek résume ce qu'il a observé dans le traitement de la fièvre puerpérale par le sérum antistreptococcique.

Cette question de la sérothérapie dans la fièvre puerpérale est longuement étudiée par MM. Ribemont-Dessaignes et Lepage dans leur *Précis d'obstétrique* (7).

Dans le rhumatisme articulaire chronique progressif, nous avons vu M. Charrin, dans deux cas, obtenir après des pous-

(1) *Société de Biologie*, 25 février 1895.

(2) *Bulletin médical*, 1895, n° 44.

(3) *Société de Biologie*, 30 mai 1895.

(4) CHANTEMESSE, La sérothérapie de l'érysipèle. *Semaine Médicale*, 1896, n° 1.

(5) *Société de Biologie*, 23 février 1895.

(6) Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. *Ann. de l'Institut Pasteur*, juillet 1895.

(7) RIBEMONT-DESSAIGNES et LEPAGE. *Précis d'Obstétrique*, 1896, p. 1255, et *Société obstétricale de France*. Quatrième session tenue à Paris. Séance du 10 avril 1896. Fièvre puerpérale et sérothérapie.

sées aiguës, des améliorations notables dans cette affection incurable, en introduisant le sérum de chiens immunisés contre l'*albus*, germe si souvent décelé par M. Bouchard chez ces sujets ; **ces faits sont inédits.**

Je laisse de côté la question de la sérothérapie dans la tuberculose (Richet et Héricourt, Courmont et Dor), me bornant à signaler les heureux essais de Charrin, Broca, Pottevin qui ont guéri 12 cas de tuberculoses locales, lupus, non suppurés, à l'aide du sérum de chien atteint d'une bacillose lente, atténuée ; je laisse de côté cette question dans le typhus exanthématique (Legrain, juillet 1895), — dans le cancer (Richet et Héricourt, 29 avril 1895), — dans la syphilis (Gilbert et Fournier, *Semaine Médicale*, 27 avril 1895, p. 181), — de la sérothérapie contre les venins des serpents (Recherches de MM. Phisalix et Bertrand, de M. Calmette. — *Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1882, mai 1894, avril 1895, etc.). Etc., etc. (1).

Quel que soit le virus, on procède, en général, le plus souvent d'une façon analogue. — On vaccine, en ajoutant des produits solubles, en mettant en œuvre la théorie de l'addition établie par Charrin contre la doctrine de la substance soustraite. — On utilise le sang, ou, plus commodément, le sérum, c'est dire qu'on met en pratique les théories humorales de Grohmann, de Bouchard, de Büchner, de Charrin, de Roger, théories édifiées contre l'exclusivisme de la phagocytose.

(1) Voy. MAIRET et VIRET, Sur l'action des sérums dans les maladies mentales et nerveuses. *Société de Biologie*, 18 avril 1896. — ALBARRAN et MOSNY, Recherches sur la sérothérapie de l'infection urinaire. *Académie des Sciences*, 27 avril 1896.

Expériences.

Sur les indications de M. Charrin, dans le laboratoire de M. le professeur Bouchard, je me suis efforcé de mettre en évidence les modifications que l'injection de sérum de vaccinés pouvait faire subir à une infection quelconque.

Pour cela, j'ai inoculé des cultures du bacille pyocyanique à une série de lapins sensiblement de même poids, pour les animaux d'une même expérience ; parmi ces lapins, les uns n'ont reçu que le virus (témoins), les autres ont en outre reçu, quelques minutes après l'inoculation, en moyenne 3 cc. par kilogramme de sérum antidiphthérique provenant de l'Institut Pasteur.

Voici le résultat de quatre séries d'expériences :

EXPÉRIENCE I.

Le 9 février 1895, un lapin 1, de poids 1,810 grammes, reçoit 5 centimètres cubes de culture pyocyanique atténuée dans la veine marginale de l'oreille.

Un lapin 2, de poids 1,870 grammes, reçoit la même dose du même microbe, et de plus 5 centimètres cubes de sérum antidiphthérique.

Le 10 février, le lapin 1 meurt. Le lapin 2, a 39°6 de température. — Il succombe seulement le 22 février, c'est-à-dire douze jours après le lapin 1, qui n'avait reçu que la culture.

EXPÉRIENCE II.

Le 11 février 1895, un lapin 3 pesant 1,750 grammes reçoit 5 centimètres cubes de culture pyocyanique atténuée dans les veines.

Un lapin 4, pesant 1,830 grammes reçoit également la même dose de

la même culture et immédiatement après, 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Aussitôt après l'injection on ne remarque aucune différence entre ces deux lapins.

Le lendemain c'est-à-dire le 12 février, le lapin 3 meurt.

Le lapin 4 a 38°9 de température.

Les jours suivants ce lapin 4 ne paraît pas très malade.

Il ne refuse la nourriture et ne maigrit que quelques jours avant sa mort qui survient seulement le 21 février, c'est-à-dire 10 jours après le lapin 3, qui n'avait reçu que la culture.

EXPÉRIENCE III.

Le 14 février, un lapin 5 pesant 1,720 grammes, reçoit 5 centimètres cubes de culture pyocyannique atténuée dans les veines.

Un lapin 6 pesant 1,700 grammes reçoit également la même dose du même virus, et peu de temps après, 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 15 février, c'est-à-dire le lendemain, mort du lapin 5.

Le lapin 6 ne meurt que 11 jours après, c'est-à-dire le 25 février.

EXPÉRIENCE IV.

Le 16 février 1895, un lapin 7 du poids de 1,740 grammes, reçoit 5 centimètres cubes de culture pyocyannique atténuée dans les veines.

Un lapin 8, du poids de 1,720 grammes, reçoit une dose semblable du même virus et quelques instants après, 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique.

Le 17 février, le lapin 7 meurt.

Le lapin 8 ne succombe seulement que le 25 février, c'est-à-dire 9 jours après l'inoculation.

Comme il est facile de le constater par la simple lecture de ces quatre séries d'expériences, le sérum antidiphtérique, c'est-à-dire le sérum provenant de sujets réfractaires retarde cette infection, paraît l'atténuer; les sérums d'intoxiqués donnent des résultats inverses, parce qu'on empoisonne l'économie.

Il est bon aussi de remarquer que ces humeurs de vaccinés ont été mises en jeu à propos d'un virus distinct de celui contre lequel on avait prémuni les animaux qui ont fourni ces humeurs.

Assurément, comme la chose est établie, lorsqu'on accroît la résistance d'un être vivant à l'égard d'un microbe, le sérum de cet être rendu résistant est surtout utile pour combattre ce microbe ; d'après les expériences que je viens d'indiquer, il est facile de voir qu'on pourra peut-être dans certains cas, utiliser ce sérum dans d'autres maladies, dans lesquelles il rendra sans doute des services (1).

Il serait intéressant de faire également des expériences en utilisant d'autres sérums des vaccinés et de voir si les résultats obtenus seraient de même sens.

Dans un chapitre suivant, nous chercherons à expliquer ces résultats.

(1) Voy. L. MEYER, Influence des injections de divers sérums sur l'infection. *Comptes rendus des séances de la Société de Biologie*, 29 juin 1895.

CHAPITRE V

Sérums toxiques (1).

Plusieurs auteurs se sont occupés de déterminer le pouvoir toxique du sérum sanguin.

Rummo et Bordoni (in *Riforma Medica*, 1889) ont, en pratiquant des injections intra-veineuses chez le lapin, trouvé les toxicités suivantes pour un kilogramme d'animal :

Homme	40 cm ³
Bœuf	8 »
Brebis	12 »
Veau	13 »
Poulet	20 »
Anguille	0,05

Les chiffres fournis par d'autres auteurs sont un peu différents (2).

D'après MM. Mairet et Bosc la toxicité du sérum humain varie de 12,5 à 18 cc., soit en moyenne 15 cc.

M. le Dr Roger a constaté avec M. Cadot, que le sérum du cheval n'est pas toxique pour le lapin ; on peut injecter 40 à 45 cc. sans produire aucun trouble.

Les phénomènes]déterminés par les injections de sérum humain ou de sérum du sang d'animaux atteints de maladies

(1) Voy. sur cette question le remarquable article de M. ROGER dans le *Traité de pathologie générale*, tome I, p. 769, *Les Intoxications*.

(2) Voy. CHARRIN, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1890, p. 697. — LECLAINCHE et RÉMOND, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1893, p. 103. — MAIRET et BOS, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1894.

infectieuses (charbon, choléra des poules, rouget) ont été longuement décrits par G. Rummo et L. Bordoni (1).

Urémie. — Si dans l'urémie les poisons ne s'éliminent pas et s'ils s'accumulent, le sang, le *sérum* et les tissus doivent devenir plus toxiques. C'est ce que l'on constate en effet ; quelques expériences, celles de M. Charrin entre autres, établissent la réalité de ce fait (2) ; elles établissent aussi que la toxicité dépend en grande partie des albumines ; cet auteur a, du reste, constaté le même fait dans les maladies du foie, de l'intestin, etc. Dans l'urémie, Charrin a vu la toxicité aller de 3, de 4 cc. à 10, 15, c'est-à-dire aller de 3 à la normale, qui, pour cet auteur est de 14, et non 24, comme on le lui prête d'après une expérience ancienne *rectifiée par lui-même*.

Eclampsie puerpérale. — Le sang des éclamptiques est plus toxique que normalement, tandis que l'urine l'est beaucoup moins.

Cette hypertoxicité du sang, signalée par Rummo, a été mise en évidence par les expériences de MM. Tarnier et Chambrelent (3).

Ces résultats ont été confirmés par plusieurs auteurs, notamment par M. Massion (4).

MM. Tarnier et Chambrelent ont établi que la toxicité du sérum des éclamptiques oscille entre 3 et 6 cc. au lieu de 10 cc., qui est le chiffre normal. De ces résultats obtenus les auteurs ont pu tirer des déductions cliniques et pratiques d'un très haut intérêt : ils ont montré que, malgré la gravité

(1) G. RUMMO et L. BORDONI, *Riforma medica*, 28 et 29 octobre, 11 et 12 novembre 1889.

(2) CHARRIN, Toxicité du sérum du sang dans l'urémie. Atténuation des poisons de l'organisme. *Archives de physiologie*, janvier 1892.

(3) TARNIER et CHAMBRELENT, Toxicité du sérum sanguin chez les femmes atteintes d'éclampsie puerpérale. *Annales de gynécologie*, novembre 1892.

(4) MASSION, *De la toxicité du sérum*, Thèse de Bordeaux, 1893.

manifeste des symptômes, le pronostic est favorable si le sérum est peu toxique ; par contre ils ont vu se terminer par la mort des cas, en apparence peu graves mais dans lesquels le sérum était très toxique.

Toxicité du sérum sanguin dans les affections cutanées.

— Quinquaud a montré que le sérum était toxique.

1° Dans les affections cutanées d'origine rénale.

2° Dans les affections cutanées coïncidant avec de l'albuminurie ; on constate que le sérum est le plus souvent hypertoxique, mais on peut le trouver normal ou hypotoxique.

3° Dans toutes les dermatites avec grande exfoliation ; la toxicité du sérum augmente dans les premières phases de leur évolution et diminue dans la convalescence.

4° Dans le pemphigus aigu ; dans les pemphigus cachectiques, il y a hypotoxicité ou toxicité normale.

5° Dans les érythèmes infectieux.

6° Dans l'eczéma généralisé surtout, il y a hypertoxicité au moment des poussées aiguës, puis hypotoxicité. On peut observer une véritable courbe de toxicité.

Quinquaud a extrait des substances du sérum sanguin ; l'une retirée des pemphigus cachectiques est peu toxique, mais elle fait maigrir, elle cachectise jusqu'à la mort.

Dans les pemphigus aigus, il a trouvé une substance extrêmement toxique qui tue à la dose d'un demi-milligramme par arrêt du cœur en diastole (1).

Toxicité du sérum du sang dans la pneumonie (2). — La toxicité varie suivant les diverses périodes de la maladie

(1) Voy. QUINQUAUD, Des variations de la toxicité du sérum sanguin dans les affections cutanées. *Société de dermatologie et de syphiligraphie*, 18 mai 1893, *Revue générale de clinique et de thérapeutique*, n° 21, 1893. TENNESON a confirmé les résultats obtenus par Quinquaud.

(2) CHARRIN et ROGER, Toxicité du sérum du sang dans la pneumonie. *Société de Biologie*, 1891.

(acmé, défervescence, guérison) et les oscillations qu'elle présente sont loin d'être constantes (1).

Aliénation mentale. — De nombreux auteurs ont étudié la toxicité du sérum dans les diverses formes d'aliénation mentale.

Les résultats obtenus par ces différents expérimentateurs sont assez concordants.

D'après d'Abundo (2), la toxicité du sérum est moins marquée que normalement dans les cas de dépression et de stupeur, par exemple dans l'idiotie, l'imbécillité, après les accès épileptiques ; elle est augmentée s'il y a excitation, comme dans la manie, la folie pellagreuse : elle est diminuée dans la lypémanie, mais elle augmente lorsqu'il y a des périodes d'agitation. La toxicité est très élevée dans la paralysie générale, elle tombe au-dessous de la normale pendant les périodes de calme.

MM. Régis et Chevalier-Lavaure (3) ont constaté que le sérum et l'urine présentaient en général des variations en sens inverse : dans les cas d'excitation, l'urine était moins toxique et le sérum l'était plus que normalement ; on observait le contraire en cas de dépression.

Mairet et Bos, Dubois et Weil, de Bœck et Slosse, Brugia (4) ont étudié la toxicité du sérum et de l'urine dans les diverses formes d'aliénation mentale.

(1) L. PICOLINI et A. CONTI (de Crémone), Toxicité du sérum sanguin et de l'urine dans la pneumonie. *Onzième congrès international des Sciences médicales*, tenu à Rome du 29 mars au 5 avril 1894.

(2) G. D'ABUNDO, Action toxique du sang des aliénés (*Riv. sp. difren*, t. XVIII, fasc. 2, 1892. Revues analytiques, in *Archives de Neurologie*, 1893, p. 252).

(3) CHEVALIER-LAVAURE, *Des auto-intoxications dans les maladies mentales*. Thèse de Bordeaux, 1890. — E. REGIS et A. CHEVALIER-LAVAURE, *Des auto-intoxications dans les maladies mentales. Quatrième Congrès de médecine mentale*, tenu à La Rochelle du 1^{er} au 6 août 1893. — Id. *Archives clin. de Bordeaux*, 1893, nos 10 et 11.

(4) Cités par M. ROGER, in *Intoxications* p. 812.

Dans l'épilepsie la question a été étudiée par MM. Deny et Chouppe, Féré, Voisin et Péron.

Rummo et Bordoni ont étudié la toxicité du sérum dans la fièvre typhoïde.

Au cours des suppurations, Nissen (1) a constaté que le sérum stérilisé empoisonnait la souris. Enfin, pendant les *accès des névroses paroxystiques*, le sang et l'urine renferment, d'après Chiaruttini (2), des alcaloïdes qui produisent des troubles respiratoires, de la tachycardie, de la polyurie, des contractions intestinales : la mort survient au milieu des convulsions.

On a pu encore établir l'augmentation de la toxicité du sérum dans les cas de **brûlures** (3) ; et surtout à la suite de l'**extirpation du corps thyroïde**. D'après Ughetti, Mattei, Rogowitch (4), la transfusion du sang de chien thyroïdectomisé ne produit rien chez un chien normal, mais provoque un tremblement continu et entraîne rapidement la mort chez un animal dont on vient d'extirper le corps thyroïde. M. Gley a constaté qu'après la thyroïdectomie le sang n'était pas plus toxique qu'à l'état normal, mais qu'il acquérait la propriété de produire des contractions fibrillaires caractéristiques. Fano et Lando (5) ont vu que les troubles s'amélioraient quand on pratiquait une saignée et qu'on injectait ensuite de l'eau salée ou du sang normal.

(1) *Deutsche medicinische Wochenschrift*, p. 29, 1892.

(2) CHIARUTTINI, « Ricerche sulle ptomaine nelle nevrosi accessuali ». *La Riforma medica*, 1893, t. II, p. 687.

(3) KIANICINE, De la cause de la mort à la suite des brûlures étendues de la peau. *Archives de médecine expérimentale*, 1894, p. 731.

(4) *Traité de pathologie générale* (Intoxications).

(5) *Ibid.*

Le sérum d'intoxiqués et l'infection.

J'ai entrepris différentes expériences avec des sérums empruntés à des épanchements séreux du péritoine ou de la plèvre ou au sang de malades urémiques.

EXPÉRIENCE I.

Le 25 février 1895, un lapin 1, pesant 1 kil. 710, reçoit 2 centimètres cubes de culture pyocyannique faible.

Un lapin 2, pesant 2 kil. 130, reçoit aussi 2 centimètres cubes de cette même culture, et en outre 5 centimètres cubes de liquide d'ascite séreuse.

Le 27 février, mort du lapin 2.

Le 28, mort du lapin 1.

EXPÉRIENCE II.

Le 13 mars 1895, un lapin 3, pesant 1 kil. 710, reçoit 1 cc. 5 de culture pyocyannique dans les veines.

Un lapin 4, pesant 1 kil. 840, reçoit également 1 cc. 5 de cette culture, en outre, en même temps, 5 centimètres cubes du sérum d'une femme grosse urémique.

Le lapin 4 meurt le 22 mars.

Le lapin 3, 2 jours après.

EXPÉRIENCE III.

On inocule le 13 mars, un lapin 5, du poids de 1 kil. 710.

On inocule également un lapin 6, du poids de 1 kil. 740, avec une égale dose de culture pyocyannique.

On injecte à ce lapin 6, 5 centimètres cubes du sérum d'une femme grosse albuminurique.

Le lapin 6 succombe le 22 mars.

Le lapin 5, le 26 du même mois.

EXPÉRIENCE IV.

Le 26 avril 1895, on inocule avec la même dose de virus pyocyanique, deux lapins 7 et 8, pesant respectivement : le premier 1 kil. 370 et le second 1 kil. 490.

Le lapin 8 reçoit, en outre, 5 centimètres cubes de liquide de pleurésie séreuse.

Le lapin 8 meurt le 28 avril.

Le lapin 7, seulement le lendemain, c'est-à-dire le 29.

EXPÉRIENCE V.

Le 27 avril, on inocule avec une dose égale de virus pyocyanique, 2 lapins.

Le lapin 9, pesant 1 kil. 820, reçoit seulement la culture.

Le lapin 10, pesant 1 kil. 520, reçoit en outre 5 centimètres cubes de liquide de pleurésie séreuse.

Le lapin 10 meurt le 30 avril.

Le lapin 9 succombe seulement le 1^{er} mai.

J'ai répété plusieurs fois l'expérience avec le sérum de pleurésie séreuse. J'ai toujours obtenu des résultats de même sens, c'est-à-dire que les animaux qui recevaient outre la culture ce sérum succombaient plus rapidement que les animaux témoins.

De ces différentes expériences il est sans doute permis de conclure que ces sérums de provenances diverses paraissent aggraver et accélérer la marche de l'infection.

Comment expliquer ce rôle d'aggravation ou d'accélération joué par le sérum emprunté à divers malades ?

Ces sérums de malades ne sont autre chose que des dilutions de poisons. Or, on sait, spécialement par les travaux de Bouchard, par les expériences de Charrin et Duclert (1),

(1) Mécanisme de l'influence des substances toxiques sur l'infection par MM. DUCLERT et CHARRIN. *Académie des sciences*, 30 juillet 1894.

que si on ajoute une intoxication organique à une infection, cette infection est aggravée (1).

Ces auteurs ont en effet vu que chez des animaux empoisonnés, la gravité du mal tenait, non à une augmentation d'activité des microbes mais à un accroissement de nombre. Or, on sait que, pour les virus, la quantité importe. — M. Bouchard a placé ce fait en lumière, en se servant du bacille pyocyanique.

Ce savant, M. Charrin avec lui, ont même reconnu que cet accroissement de nombre dépendait de l'affaiblissement des cellules chargées de la défense, plus encore que de leur diminution de nombre.

Ces cellules phagocytaires, altérées par les poisons introduits, fonctionnent moins énergiquement ; elles détruisent moins de germes, surtout dans les instants qui suivent l'inoculation.

C'est sans doute de cette manière qu'il faut envisager l'action de ces sérums provenant de malades. Et l'on peut dire qu'à l'infection vient se surajouter une intoxication.

Il y a là vraisemblablement des effets vaso-moteurs, en dehors de ces actions cellulaires, effets vaso-moteurs qui, en resserrant les vaisseaux (faits de MM. Bouchard, Gley, Charrin) s'opposent à la libre sortie des sérosités bactéricides, des leucocytes phagocytaires.

(1) Voy. Influence des injections de divers sérums sur l'infection, par L. MEYER. *Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 29 juin 1895.

CHAPITRE VI

Comment agissent les sérums (1).

ANALOGIES ET DIFFÉRENCES.

Il n'est certes pas facile d'expliquer l'action des sérums soit qu'on s'adresse aux sérums artificiels, normaux ou de vaccinés.

M. Charrin qui a poursuivi avec M. le Dr Cassin de très nombreuses expériences sur cette intéressante question a été conduit à penser qu'il est possible d'empêcher ou tout au moins de retarder la mort des animaux contaminés par des toxines, en utilisant simplement des solutions minéralisées, appelées à tort sérums artificiels, puisqu'il n'y a pas d'albumines, pas de sérine, pas de globulines, éléments si actifs.

Il est inutile d'ajouter qu'on n'obtient pas des résultats aussi satisfaisants qu'avec les humeurs des animaux vaccinés ; quoi qu'il en soit, les survies, en tenant compte il est vrai, de l'emploi de virus atténués ou de poisons médiocrement abondants sont à retenir.

Il ne s'agit pas là de purs effets de *lavages* ; car avec des *quantités minimales*, par exemple, 1, 2 ou 3 centimètres cubes de ces solutions minéralisées, déposées sous la peau, on peut réussir, c'est-à-dire obtenir des survies notables ; il y a plus,

(1) Voy. sur cette question : ROGER, Rôle du sérum dans l'atténuation des virus. *Revue générale des sciences*, 30 juin 1891. — H. ROGER, Etude sur le rôle du sang dans la résistance aux infections. *Archives des sciences médicales*, janvier 1896. — NICOLAS, *Pouvoir bactéricide du sérum antidiphthérique*. Thèse, Lyon, 1895. — H. ROGER, Le pouvoir atténuant du sérum, *Presse médicale*, 1896

si au lieu de s'en tenir à *certaines doses*, on veut les dépasser, *on s'expose à faire du mal* (Charrin).

Ces composés augmentent l'activité des propriétés humo-
rales nuisibles aux germes ; ils font varier l'urée, les déchets,
les élèvent si on emploie des doses faibles, les abaissent avec
de grosses quantités (Charrin et A. Desgrez, inédit) ; en chan-
geant, en modifiant profondément la constitution des plas-
mas, ils *influencent la dialyse* (1).

On sait qu'en étudiant les propriétés osmotiques des divers
corps, on constate que les uns se *diffusent* plus ou moins
facilement, quoique inégalement à *travers les membranes*,
tandis que les autres ne se diffusent qu'avec une extrême
lenteur ou pas du tout.

Or la dialyse, phénomène d'ordre purement physique qui
met en présence deux forces distinctes *cristalloïdes* et *albu-
minoïdes*, n'a pas cette simplicité dans les phénomènes d'é-
changes incessants que provoque *la vie* : l'électrogénie (Bé-
raud et Robin), le coefficient de saturation, l'imbibition osmo-
tique des tissus interviennent ; outre ces facteurs multiples,
il y a des états chimiques indéfinis, insaisissables qui sont le
propre, l'*attribut spécifique* de la matière vivante et qui pour
l'heure présente échappent à l'analyse.

« L'immense édifice moléculaire qui correspond à un corps
albuminoïde, ne se tient debout que par la force de la *vie* ;
or, cet état dynamique des atomes s'écroule dès que le chi-
miste y porte la main. Comment dès lors en fixer la nature » ?
(Cassin.)

En abordant l'étude de la dialyse dans les tissus vivants
avec cette conception, on voit vite à quels résultats illusoires
et arbitraires l'expérimentation *in vitro* peut conduire en se

(1) Pour cette question de dialyse j'ai fait de très larges emprunts à un mé-
moire inédit de MM. Charrin et Cassin.

servant de membranes animales mortes, de substances albuminoïdes en voie d'altération, elle ne peut aboutir qu'à des données très imparfaites ; d'autant plus imparfaites, ajoutent MM. Cassin et Charrin, que le liquide témoin de la dialyse est ordinairement l'eau, alors que dans nos tissus, nos humeurs, les échanges qui se font à travers les enveloppes cellulaires ont toujours lieu entre des albuminoïdes fluides vivants.

La question est très complexe, comme on le voit ; MM. Charrin et Cassin se sont tenus à ce point très précis et restreint qui est le suivant : si on plonge dans une toxine une vessie de boudin contenant une solution saline physiologique, quelles sont les modifications qui se produisent dans les deux liquides ? Ce problème comporte 3 termes principaux : 1° la toxine, 2° la membrane, 3° la solution physiologique, auxquels se rattachent des conditions contingentes comme la constante thermique et l'asepsie parfaite du milieu ; d'autres plus délicates, telle que la valeur du dialyseur.

L'idéal serait d'employer des membranes séreuses enlevées à des animaux récemment sacrifiés ; MM. Charrin et Cassin l'ont tenté sans succès.

Du résultat de longues et minutieuses expériences démontrant l'adresse et la sagacité des auteurs, il a été permis d'entrevoir, dans une certaine mesure, l'action, le rôle que doivent jouer dans l'économie *ces processus de dialyse*, qui se réalisent à tout instant au travers des séreuses, de l'intestin, à la périphérie de chaque cellule, là où se trouvent des coques réelles ou des épaissements protoplasmiques, etc., etc., et qui sont, ainsi que M. Charrin l'a parfaitement démontré, des *modificateurs très énergiques des toxicités*.

Quant à l'action du sérum antitoxique, on sait que dans son premier travail, publié en 1890 avec la collaboration de Kita-

sato, Behring a mis en évidence la *neutralisation complète* du poison tétanique par l'antitoxine et cela *in vitro*.

D'après ces recherches, il y aurait dans ce cas une action chimique spéciale, mystérieuse, qui rendrait la toxine tétanique inoffensive, quand on la met en présence de l'antitoxine.

Au cours de travaux ultérieurs, Behring a constaté qu'un mélange de sérum et de toxine inoffensif pour un cobaye normal, *pouvait produire des accidents graves et même la mort si on injectait ce mélange à une espèce plus sensible* ou à un cobaye dont on aurait fait fléchir la résistance par des inoculations antérieures de toxines ou par une saignée, par l'ina-
nition, etc.

La théorie de la neutralisation du poison tétanique par son antitoxine, a depuis longtemps entraîné des protestations de la part de Büchner (1).

Cet expérimentateur prétend que le mélange de toxine et d'antitoxine, loin de constituer une destruction ou une *neutralisation* du poison, laisse ces deux corps intacts lorsqu'ils sont en présence l'un de l'autre. Et si l'on constate une certaine innocuité du mélange on doit l'attribuer à l'action *rapide* du sérum sur l'organisme ; l'animal serait rendu réfractaire par l'action du sérum qui agit sur ses cellules et rend ces dernières insensibles à l'action de la toxine. *En un mot tout se réduirait à un procédé d'immunisation rapide.*

Pour mettre ce fait en lumière, Buchner a préparé un mélange de toxine et de sérum antitétanique : il sera par exemple sans action sur la souris blanche.

Il injecte un mélange identique à une espèce plus sensible

(1) Voy. BUCHNER, Le mode d'action des sérums antitoxiques. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1894, n° 4, p. 73 et *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, n° 10, 1894.

au tétanos, à un cobaye, et constate chez cet animal des symptômes graves d'intoxication tétanique.

Si les affirmations de Behring étaient exactes, dit Buchner, l'injection devrait être inoffensive, même pour des cobayes : or, on constate le contraire. *Il conclut de ses expériences, que le poison n'est pas détruit et que dans le mélange, la toxine et l'antitoxine restent sans action l'une sur l'autre et agissent indépendamment sur l'animal auquel on les injecte.*

Les expériences de Büchner infirment-elles le principe de la neutralisation du poison par l'antitoxine ! Il est bien difficile, dans l'état actuel des connaissances de répondre à cette question. D'ailleurs Behring n'a jamais prétendu que la *neutralisation fût complète* et correspondît exactement à un mélange d'alcali et d'acide.

Il est possible sans doute d'admettre une neutralisation partielle, en quelque sorte relative ; car il est juste de dire que nous ne possédons pas de réactif nous permettant de déceler la toxine et l'antitoxine, puisque leur nature chimique nous est totalement inconnue.

Ajoutons que les animaux vaccinés contre les venins des serpents posséderaient un sérum qui a des propriétés antitoxiques certaines ; en chauffant le mélange, la chaleur détruit l'antitoxine et le mélange redevient actif (Calmette). On serait donc parvenu à faire reparaître d'un mélange de poison et d'antitoxine, le poison pur.

Les sérums incitent les cellules ; le sérum antitoxique du tétanos et de la diphtérie agit sur les phagocytes de la même façon que le sérum bactéricide des autres maladies infectieuses, qui ne protège que contre l'infection par les bactéries vivantes.

Ils incitent le système nerveux à la défense, à la lutte.

Des travaux de MM. Bouchard et Charrin tendent à établir

que les substances agissent sur l'organisme plutôt que sur les parasites ou leurs poisons.

J'ai déjà parlé des actions *de dialyses et de l'action problématique de la neutralisation partielle des toxines* ; il me faut maintenant parler de *cette action incitatrice du système nerveux*.

MM. Bouchard et Charrin ont vu qu'en injectant du sérum antitoxique on favorise la formation de la lésion locale, ce qui revient à dire qu'on s'oppose, dans une certaine mesure, à la constriction vasculaire due aux toxines, constriction qui empêche la sortie des sérosités, des cellules mobiles, éléments constitutifs de ces lésions locales.

Si on prend comme l'ont fait MM. Bouchard, Charrin et Gley de la toxine pyocyannique, qui, comme on le sait, jouit de propriétés vaso-constrictives, et qu'on l'injecte dans les veines du lapin, en ayant soin d'injecter immédiatement après de l'antitoxine, on remarque, en examinant avec soin les variations du réflexe vasculaire connu sous le nom *de réflexe de Snellen-Schiff*, que l'antitoxine sait *atténuer* dans une certaine mesure *l'action vaso-constrictive de la toxine pyocyannique*. Il en résulte que la vaso-dilatation, que par conséquent les défenses soit cellulaires, soit plasmatiques, soit dynamiques, soit statiques, s'exécutent moins incomplètement.

L'antitoxine peut donc *influencer le système nerveux* de façon à s'opposer, en partie à la vaso-constriction. Ce sont là, comme le dit M. Charrin, des phénomènes d'antagonisme physiologique, à la manière de l'atropine opposée à la pilocarpine, phénomènes qui peuvent s'étudier au point de vue de la température, des sécrétions, etc.

Le sérum artificiel intervient également, pour une part, de cette façon *c'est-à-dire dynamiquement*. Il ne s'agit pas là de

simples phénomènes de suggestion (1) comme on pourrait le supposer.

Ces sérums peuvent agir encore en *fixant une partie des sécrétions bactériennes*.

Il résulte en effet des recherches de Roux et Yersin (2), « que le poison diphtérique, comme les diastases, a la propriété d'adhérer à certains précipités, produits au sein du liquide où il est en dissolution ». Ces auteurs ont constaté que le précipité qui entraîne le plus aisément la substance active de la diphtérie est le phosphate de chaux.

Si, disent ces auteurs, on ajoute goutte à goutte, à une culture filtrée, une solution de chlorure de calcium, en ayant soin d'agiter il se forme un précipité qui se collecte au fond du vase.

Si on a soin d'ajouter une quantité trop faible de chlorure de calcium pour que la précipitation soit complète, on peut, à nouveau, produire dans le liquide clair décanté, un second précipité, et ensuite un troisième.

Et, chose importante à constater pour la question qui nous occupe, si on essaye *le pouvoir toxique* du liquide après chaque précipitation, on voit qu'il *diminue de plus en plus*.

En effet, au début de l'expérience, 1/5 de centimètre cube injecté sous la peau d'un cobaye, le tue, après la troisième précipitation, 2 centimètres cubes sont inoffensifs.

« L'addition de chlorure de calcium a donc *dépouillé* le liquide d'une grande partie *de la substance active*, qui se trouve rassemblée dans les précipités ».

MM. Roux et Yersin recueillent ces précipités sur des fil-

(1) Voy. M. DE FLEURY, Les transfusions hypodermiques agissent-elles par suggestion ? *Société de thérapeutique*. Séance du 27 décembre 1893, et J. CHÉRON, *Modes d'actions des transfusions hypodermiques*, chap. XI, p. 479.

(2) E. ROUX et A. YERSIN. *Annales de l'Institut Pasteur*, Contribution à l'étude de la diphtérie, 2^e mémoire, p. 284, juin 1889.

tres, les lavent à l'eau distillée et les introduisent en petite quantité sous la peau de cobayes et de lapins.

Les animaux meurent du 3^e au 4^e jour.

C'est le second précipité qui est le plus actif.

A l'autopsie, ces auteurs ont constaté toutes les lésions que cause le poison diphtérique ; l'action locale est plus intense qu'avec l'injection de liquide filtré : l'œdème est plus hémorragique, les vaisseaux plus dilatés, il semble que le poison diffusant lentement, produit une action locale plus intense.

Le mode d'action du précipité présente des analogies avec celui du bacille. Car, de même que le microbe élabore au point d'inoculation le poison qui diffuse peu à peu, de même le précipité qui retient énergiquement la substance toxique, ne la laisse que passer lentement dans les tissus.

Quand l'animal meurt, toute la matière active retenue par le phosphate n'est pas dispersée dans le corps ; et pour le démontrer il suffit d'enlever le précipité, et de l'introduire sous la peau d'un second cobaye pour qu'il se développe chez cet animal, l'œdème et les symptômes caractéristiques d'un empoisonnement diphtérique.

C'est le phosphate de chaux qui a semblé à MM. Roux et Yersin, entraîner le plus facilement le poison diphtérique. — Ils ont fait des essais avec le chlorure d'aluminium, et ont constaté que le précipité gélatineux d'alumine le fixe aussi, mais moins complètement, car après la précipitation, le liquide est presque aussi toxique qu'avant.

Ce précipité alumineux est toutefois capable de donner la mort aux animaux qui le reçoivent même à faible dose.

De ces expériences on peut présumer que les sérums suivant leur richesse en principes minéraux peuvent agir en fixant une certaine partie des sécrétions microbiennes.

J. Fodor a soutenu que *les alcalins* accroissent la résis-

tance (1); il a constaté que l'administration de ces substances comme le bicarbonate de soude, aux animaux, augmente notablement la résistance de ceux-ci aux inoculations de cultures du bacille charbonneux. On sait que les acides, que l'acide lactique (Exp. de Nocard, Roux, Arloing, etc.), que le surmenage qui accumule cet acide, favorisent l'infection, en débilitant le terrain, non en exaltant le germe. — Charrin (2) a montré que les processus qui entraînent la déminéralisation, préparent des récidives, des rechutes; telle la tuberculose si souvent accompagnée de phosphaturie.

Dans le cours de ses recherches, il a constaté que si l'infection est fatale, la diminution de l'alcalinité du sang est progressive et très marquée; si l'infection guérit, cette alcalinité d'abord diminuée, devient, d'une façon permanente, supérieure à la normale. Une fois l'alcalinité accrue, la résistance aux infections ultérieures devient beaucoup plus considérable (3).

Lauder Brunton, Maragliano, etc., affirment que l'état bactéricide fléchit là où les sels de soude diminuent.

Toutes ces expériences paraissent mettre en lumière l'influence considérable que doit jouer l'augmentation ou la diminution de l'alcalinité des humeurs au point de vue de l'action des sérums.

L'influence de ces liquides sur la nutrition a été étudiée par différents auteurs (4). A. Desgrez dans sa thèse (5) a

(1) Alcalinité du sang par JOSEPH FODOR (*Centralbl. f. Bakter.*, 28 févr. 1895).

(2) CHARRIN, Communication orale.

(3) Voy. W. COHNSTEIN, Sur les modifications de l'alcalinité du sang par le travail musculaire (*Arch. f. path. Anat. u. Phy.*, CXXX, 2). — ZAGARI et INNOCENTE, Rapport entre l'alcalescence du sang et l'immunité (*Archives italiennes de biologie*, XVIII, p. 482, 1893).

(4) CHARRIN et ROGER, Action du sérum antidiphtérique sur la nutrition. *Société médicale des hôpitaux*, 14 décembre 1894. — CH. MONGOUR, Des modifications urinaires consécutives aux injections de sérum antidiphtérique. *Journal méd. de Bordeaux*, 12 mai 1895.

(5) A. DESGREZ, *Contribution à l'étude des sérums*. — Paris, 1895.

noté avec soin les variations des éléments urinaires chez des animaux auxquels il injectait des sérums de provenances diverses.

L'injection de sérum antidiphthérique faite à des lapins provoque une augmentation des éléments de l'urine, augmentation qui porte principalement sur l'urée et le chlore, un peu moins souvent sur le phosphore ; il a également constaté chez ces animaux en expérience des phénomènes de dénutrition se manifestant par une diminution anormale et fréquemment considérable de leur poids initial ; de la diarrhée et différents troubles qui peuvent se terminer par la mort de l'animal.

Plus récemment, Desgrez et Charrin ont constaté que les solutions minéralisées provoquent des modifications de même ordre.

Est-il possible en associant ces différents modes d'action :

Dialyses,

Influence du système nerveux,

Fixation de toxines sur des précipités,

Modifications de l'alcalinité,

D'expliquer comment les sérums agissent ?

A l'heure actuelle en attendant qu'on puisse déterminer la part exacte que prend chacun de ces processus, il est sans doute permis de se faire une idée approximative sur le mode d'action des sérums en les associant.

En tout cas, quand on parle de sérums, il faut établir trois grandes catégories : 1° les *prétendus sérums artificiels*, qui ne sont que des solutions salines totalement dépourvues d'albumine ; 2° les *sérums vrais, normaux* ; 3° les *sérums vrais, bactéricides ou antitoxiques*, sérums d'animaux naturellement ou artificiellement réfractaires.

Tous ces sérums, même les premiers, agissent sur la nu-

trition; à faible dose, un demi-centimètre cube, un quart, par kilog, ils excitent la nutrition, relèvent l'urée; à fortes doses, ils font l'inverse.

Tous ces sérums sont utiles contre l'infection, même les premiers, et cela sans recourir aux lavages du sang, qui rendent, nous le reconnaissons, de signalés services, et cela avec des quantités minimales. Toutefois cette action est beaucoup plus marquée pour les sérums normaux, surtout pour ceux des réfractaires.

Un autre point commun, c'est que tous ces sérums agissent en influençant l'économie, en incitant le système nerveux, comme le prouve l'étude des réflexes, celle du réflexe de *Snellen-Schiff*, en particulier, devenu plus énergique, plus difficile à supprimer chez l'animal qui a reçu l'un ou l'autre de ces sérums; un autre point commun, c'est que tous agissent, nous le répétons, en activant, dans des conditions données, les échanges, la nutrition (accroissement de l'urée).

À côté des analogies, il y a les différences; les sérums vrais, normaux ou de vaccinés, sont toxiques, tandis que, pour les solutions salines, on peut injecter plusieurs litres. — Cette toxicité se traduit par des accidents immédiats, comme le prouve les études rapportées par nous, ou par des désordres tardifs. Kasorokoff (1) a signalé des altérations du rein, du foie, chez des animaux qui ne recevaient, même à doses minimales, 1/2 par kilog, que du sérum antidiphtérique; ces désordres toxiques sont dus sans doute aux globulines, aux ferments, éléments tous absents des solutions minéralisées.

Une autre différence réside dans certains modes d'actions, — s'il peut y avoir communauté pour les influences de dialyse, de fixation de produits, de modifications alcalines, d'incita-

(1) *Deutsche medic. Woch.*, 1896.

tion nerveuse, les propriétés germicides qui font que, dans ces humeurs, les bactéries poussent moins nombreuses, plus grêles, moins énergiques, ces propriétés n'appartiennent qu'aux *sérums des immunisés*.

En somme, il y a des analogies, analogies qui expliquent, grâce à une certaine communauté dans le mécanisme, les services rendus par un sérum unique dans diverses affections, et, tout à côté, des différences, des *attributs propres, spécifiques* qui assurent la prééminence de tel sérum dans telle maladie.

CONCLUSIONS

I. — J'ai cherché à mettre en relief les trois catégories de sérums :

Sérums normaux ;

Sérums de vaccinés ;

Sérums d'intoxiqués.

J'ai placé dans une classe à part les sérums artificiels qui ont usurpé le titre de sérum et qui ne sont à vrai dire que des solutions aqueuses minéralisées.

II. — J'ai entrepris des expériences afin de mettre en évidence les modifications que l'injection de sérums de provenances diverses pouvait faire subir à l'infection pyocyannique.

J'ai fait à cet égard deux catégories d'expériences.

a) Dans une première série, j'ai utilisé des sérums provenant de sujets réfractaires, et les expériences ont montré que ces humeurs paraissaient retarder et atténuer la marche de l'infection pyocyannique.

b) Dans une deuxième série j'ai utilisé des sérums empruntés à des malades ; ils ont accéléré et aggravé l'infection pyocyannique.

III. — Enfin je me suis demandé si les actions de dialyse,

l'influence du système nerveux, la fixation de certaines sécrétions bactériennes par des précipités, ne devaient pas servir pour expliquer l'action encore mystérieuse des sérums.

Pour cela je me suis basé sur les expériences de nombreux auteurs. Entre tous les sérums, j'ai établi des analogies comme aussi des différences.

Vu :

Le Président de la thèse,
PINARD.

Vu :

Le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION.	11
CHAPITRE I. — Généralités sur les sérums.	15
CHAPITRE II. — Solutions salines (sérums artificiels).	18
Injections intra-veineuses	19
Injections hypodermiques	24
Injections intra-péritonéale.	30
Emploi en lavements, etc.	30
CHAPITRE III. — Sérums normaux	32
CHAPITRE IV. — Sérums de vaccinés.	41
Expériences.	53
CHAPITRE V. — Sérums toxiques.	56
Le sérum d'intoxiqué et l'infection.	61
CHAPITRE VI. — Comment agissent les sérums.	64
CONCLUSIONS.	77

Irnp, G. Saint-Aubin et Thevenot.— J. Thevenot, successeur, Saint-Dizier (Hie-Marne).
